Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Sublimation und kristalloptische Identifizierung als Mikromethoden zum Nachweis von Arzneimitteln und Giften

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Walter Hammerschmidt
aus Judenbach

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548213_0048

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Sublimation und kristalloptische Identifizierung als Mikromethoden zum Nachweis von Arzneimitteln und Giften

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Vorgelegt von
Walter Hammerschmidt
aus Judenbach

Gedruckt mit Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen

Dekan: Professor Dr. med. N. H e n n i n g
Referent: Professor Dr. med. et phil. E. W e i n i g
Tag der mündlichen Prüfung: 6.6.1958

(25a) 5000/182/58 018

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	5
B. Sublimation	
1. Über die Sublimation im allgemeinen	6
2. Sublimationsapparate und -methoden	8
3. Angaben über die mit der Sublimation erfaßbaren Substanzmengen	31
C. Kristalloptik	34
D. Tabelle	38
E. Zusammenfassung	49
F. Literatur	53

A. Einleitung

Der Nachweis von Giften in biologischem Untersuchungsmaterial erfordert Methoden von größter Empfindlichkeit und Spezifität. Der Identifikation muß eine möglichst vollständige Abtrennung von Ballaststoffen vorausgehen. Für diese schwierige Aufgabe hat sich in der forensischen Toxikologie seit vielen Jahren die Mikrosublimation bewährt, mit deren Hilfe kristallisierbare und sublimierbare, vorwiegend organische, weniger anorganische Gifte gereinigt und unter Umständen auch aus Gemischen voneinander getrennt werden können.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, über die Entwicklung der Sublimationstechnik in der Mikroanalyse zusammenfassend zu berichten und gleichzeitig kritisch zu den Anwendungsmöglichkeiten und Erfolgsaussichten der einzelnen Methoden in der forensischen Toxikologie Stellung zu nehmen.

Es liegt nahe, im Anschluß an die sublimatorische Reinigung und Trennung die Möglichkeiten der optischen Identifizierung von Kristallen gerade in der forensischen Analyse anzuwenden, da diese Methode fast ohne Materialverbrauch arbeitet und auch kleinste Mengen zu erkennen gestattet.

Über die hierüber in der Literatur vorliegenden Erfahrungen soll im Folgenden ebenfalls berichtet werden.

In einer Tabelle sind die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Autoren zur besseren Orientierung und Vergleichsmöglichkeit zusammengefaßt.

B. Sublimation

1. Über die Sublimation im allgemeinen

R. Eder verweist in seiner Dissertation darauf, daß der Begriff der Sublimation in der Literatur in zweierlei Bedeutung gebraucht werde.

"1. Einmal will man mit Sublimation nur das Verdampfen fester Körper bezeichnen (W. Nernst, Theoretische Chemie 1909, 6. Auflage),

2. verbindet man mit dem Begriff der Sublimation auch den Gedanken an ein festes Endprodukt, welches beim Sublimieren gewonnen wird und welches Sublimat heißt."

In letzterem Sinne gebraucht Eder den Begriff.

Neben der echten Sublimation fest - dampfförmig - fest, Abb. 1, Linie 1, kann man nach R. Kempf und L. Kofler als Sublimation im weiteren Sinne gelten lassen, wenn die Dämpfe einer geschmolzenen Substanz unmittelbar in feste Form übergehen: fest - flüssig - dampfförmig - fest, Abb. 1, Linie 2. Bisweilen verläuft die Sublimation auch fest - dampfförmig - flüssig - fest. Manchmal spielt sich auch eine echte Destillation ab: fest - flüssig - dampfförmig - flüssig - fest, Abb. 1, Linie 3.

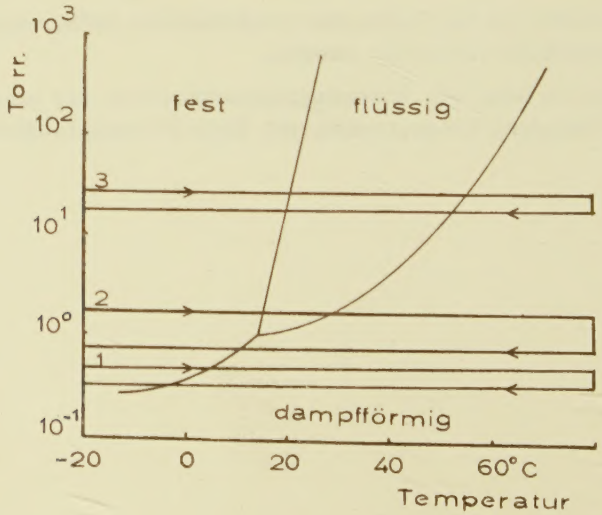


Abb. 1

Schematische Darstellung der Dampfdruckkurve einer beliebigen Substanz. Vorgänge bei der Sublimation unter verschiedenen Druck- und Temperaturverhältnissen

R. Fischer, A. Strebel, J. Büchi und X. Perlia geben in ihren Arbeiten eine Aufstellung der die Sublimation beeinflussenden Faktoren.

1. Temperatur

Sie spielt die größte Rolle, da von ihrer Höhe die Dauer der Sublimation und die Güte der ausgebildeten Kristalle mitbestimmt wird. So entstehen die instabilen Formen gewöhnlich bei niedrigen, die stabilen bei höheren Temperaturen.

2. Temperaturgefälle

Es ist der Temperaturunterschied zwischen dem Sublimtionsgut und der Vorlage, an der sich das Sublimat niederschlägt. Schon H.J.Waddington, H. Behrens und A. Nestler versuchten ihn zu beeinflussen, indem ersterer das Deckglas vorwärmte, letztere die Vorlage durch einen Wassertropfen kühlten.

A. Strebel untersuchte den Einfluß der Kühlung auf die Kristallform mit dem Apparat von G. Klein und O. Werner. Als Kontrolle nahm sie die Länge der Coffeinnadeln, die bei Kühlung - Vergrößerung des Temperaturgefälles - deutlich kleiner waren. Dieselbe Feststellung trifft auch R. Fischer, der noch nachweist, daß die Ausbeute bei Kühlung besser ist.

3. Sublimationsabstand

Er ist eng verknüpft mit der Temperatur, da bei Temperatursteigerung der Dampfdruck einer Substanz größer wird und somit die Steighöhe der Dämpfe.

4. Sublimationsdauer

Sie ist ebenfalls stark temperaturabhängig. So sublimiert z.B. Kempf bei sehr geringem Abstand mit seinem elektrischen Apparat über viele Stunden und Tage bei sehr niedriger Temperatur.

5. Druck

Durch Anwendung von vermindertem Druck wird die Sublimationsdauer verkürzt und die Steigfähigkeit der Dämpfe erleichtert. Der Dampfdruck jedoch bleibt konstant und ändert sich nur mit der Temperatur. Bei Anwendung von Vakuum kann man also die Temperatur erniedrigen, weshalb man Substanzen noch sublimieren kann, die sich bei Atmosphärendruck wegen der notwendigen höheren Sublimationstemperatur zersetzen. Auch den Sublimationsabstand kann man vergrößern, weil die Reibung der Moleküle bei Anwendung von vermindertem Druck erheblich herabgesetzt ist.

6. Sublimationsgut

Die Sublimation verläuft um so besser, je feiner verteilt die Substanz ist, da dann die Oberfläche relativ größer ist und in der Zeiteinheit mehr Moleküle verdampfen. A. Strebel z.B. trocknete und pulverisierte die Substanzen und erzielte damit gute Resultate, Fischer dagegen verdunstete seine Extrakte, so daß auf dem Boden des Sublimationsgefäßes ein feiner Film entstand und hatte dabei gute Ergebnisse.

7. Kratzen

Das Kratzen wird neben Strebel von Fischer und L. Kofler bei tröpfchenförmigen Sublimaten empfohlen, wobei brauchbare Sublimate erzielt werden können. Der Effekt beruht wahrscheinlich auf Abkühlung.

8. Umsublimieren

Durch dieses Verfahren kann man aus tröpfchenförmigen Sublimaten Kristalle erhalten und eine zusätzliche Reinigung erzielen, worauf A. Strebel, R. Fischer und L. Kofler hinwiesen.

9. Impfen

Auch diese Methode führt zu schön ausgebildeten Kristallen, ist jedoch in der Toxikologie kaum anwendbar, da die Substanzen ja größtenteils unbekannt sind.

Im Jahre 1930 unternahmen Eder und Haas mit einem einseitig zugeschmolzenen Rohr Sublimationsversuche und machten die Feststellung, daß sich merkwürdige Unterschiede bezüglich der Steighöhe der Dämpfe, Ansatz und Verteilung, sowie Art des Sublimates ergaben. An diesem Verhalten lassen sich gewisse Schlüsse für die weitere Identifizierung der Substanzen ziehen. Bei manchen Körpern zeigt sich die Bildung des Sublimates dicht über dem Niveau des Bades. Es ist offenbar die Kondensationsgeschwindigkeit der Dämpfe bei dieser Temperatur größer als die Verdampfungsgeschwindigkeit. In anderen Fällen zeigt sich das Sublimat erst in beträchtlich höherem Abstand vom Niveau des Bades. Es hängt dies offenbar mit dem Verlauf der Tensionskurve zusammen, welche bei den einen Substanzen flacher, bei den anderen steiler verläuft. Bei manchen Substanzen genügen kleine Temperaturdifferenzen gegenüber der Badtemperatur, bei anderen sind dazu größere Temperaturdifferenzen nötig und sie schlagen sich erst in kälteren Zonen nieder.

2. Sublimationsapparate und -methoden

A. Helwig führte im Jahre 1863 als hessischer Kreiswundarzt die bis

dahin schon lange in der Chemie verwandte Mikrosublimation in die Laborpraxis ein und empfahl diese Methode besonders für toxikologische Untersuchungen zum Nachweis von Alkaloiden und anderen Giften. Er wollte damit vor allem dem Gerichtschemiker die Möglichkeit geben, Untersuchungen mit kleinsten Substanzmengen vornehmen zu können. Im Jahre 1865 legte er seine Ergebnisse in seinem Buch nieder und belegte sie mit zahlreichen schönen Mikrofotografien.

Seine Sublimate gewann er zwischen zwei Objektträgern, von denen er später den unteren wegen häufigen Bruches gegen Platinblech mit einer kleinen Vertiefung auswechselte. Die Erhitzung geschah mittels einer Weingeistflamme.

In den folgenden Jahren verbesserten vorwiegend englische Forscher diese Methode. W.A. Guy ersetzte 1867/68 das Platinblech durch eine Porzellanplatte, um eine allmählichere Erhitzung des Sublimationsgutes zu gewährleisten, darauf legte er einen Glasring, der den Objektträger trug. Auf diese Weise erhielt er eine sogenannte "Sublimationszelle".

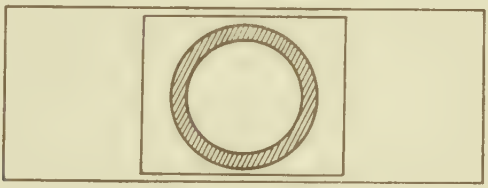


Abb. 2

H.J. Waddington 1867/68 benutzte im Gegensatz zu den beiden Vorigen zum erstenmal eine indirekte Erhitzung, indem er eine Sublimationszelle (Objektträger, Glasring, Deckglas) auf ein gebogenes Eisenblech stellte und letzteres erhitzte, der Objetträger berührte das Blech nur an den Auflageseiten.

Abb. 3

Eine weitere Modifikation war das Vorwärmen der Vorlage. Ihre Temperatur sollte nur wenige Grade unter der des Sublimationsgutes liegen. Dieser Tatsache schreibt H.J. Waddington seine guten Resultate zu, denn nach Kühlung des Deckglases erhielt er weniger gute Sublimate.

A. Blyth verwendete 1878 für seine Untersuchungen folgende Einrichtung. Er füllte einen Porzellantiegel von 2 - 3 Zoll Durchmesser für niedrige Temperatur mit Quecksilber, für hohe Temperatur mit einem flüssigen Metall. Darauf legte er das die Substanz tragende Deckglas. Das Sublimationsgut umgab er mit einem Glasring, auf den er ein Deckglas zum Auffangen des Sublimates legte. Das Ganze stellte er auf eine Messingplatte, die von einem Retortenhalter getragen wurde. Darüber gab er eine Flasche mit abgesprengtem Boden, durch deren Stopfen ein Thermometer bis ins Metallbad reichte. Mit dieser Apparatur bestimmte er die "Sublimationstemperaturen" zahlreicher Substanzen.

Im Jahre 1880 erhitzten Schunk und Roemer Alizarin, Iso- und Flavopurin zwischen zwei Glasplatten, die durch einen einige mm dicken Bleiring getrennt waren, im Luftbad auf 140° C und erhielten reines Alizarin als Sublimat, das bei 110° C sublimierte, während die anderen Bestandteile sich erst bei höheren Temperaturen verflüchtigen. Sie führten also die erste fraktionierte Sublimation durch.

Im Jahre 1891 wurden die Sublimationsversuche von H. Behrens erstmals wieder in stärkerem Maße aufgenommen. Er berichtet darüber in seinem Buch 1895: "Anleitung zur mikrochemischen Analyse".

Er arbeitete folgendermaßen: "Die Substanz wird in einen Wassertropfen in eine Ecke des unteren Objektträgers gebracht und dort eindunsten lassen. Etwas hinter der Substanz wird mit kleiner Flamme direkt erhitzt. Das Sublimat wird auf einem zweiten Objektträger in zwei mm Abstand aufgefangen. Bei hohen Temperaturen legte er ein Glimmerplättchen unter den Objektträger und kühlte die Vorlage. Er untersuchte damit vorwiegend Pflanzenalkaloide.

Zum endgültigen Durchbruch in der Mikrochemie verhalf jedoch erst A. Nestler um die Jahrhundertwende der Sublimation, als es ihm gelang, mit Hilfe zweier aufeinandergestellter Uhrgläser von 8 cm Durchmesser und 1,5 mm Dicke bei 1,4 cm Sublimationsabstand ohne Vorbehandlung aus Teeblattfragmenten Coffein, später auch andere Xanthinbasen, direkt darzustellen.

Abb. 4

Zwecks besserer mikroskopischer Betrachtung ersetzte er in der Folgezeit das obere Uhrglas durch eine runde Glasplatte.

In den folgenden Jahren untersuchten nach Nestlers Methode L. Frank und O. Tunmann zahlreiche Nahrungs- und Genußmittel mit bestem Erfolg.

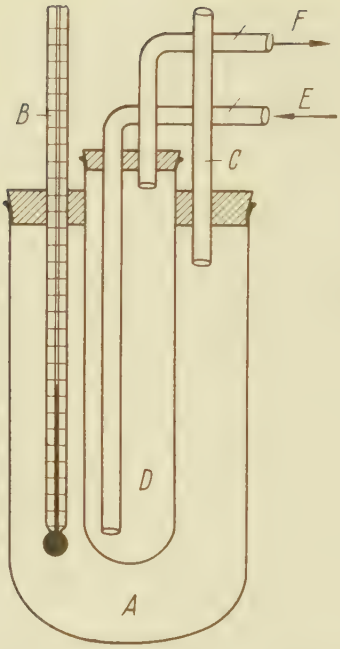
O. Tunmann verwendete eine Asbestplatte von 12 x 12 cm, legte darauf einen viertel Objektträger zur Aufnahme der Substanz, darüber auf einem 3 - 4 mm hohen Holzstäbchen einen Objektträger als Vorlage.

Abb. 5

Um auch die Temperatur messen zu können, baute Tunmann eine Asbestschachtel, in die er seitlich ein Thermometer einführte. Oben in eine zweite Öffnung brachte er ein Glasröhrchen für die Substanz, das er mit einem Glas zur Aufnahme des Sublimates bedeckte. Mit dieser Einrichtung erreichte er in 6 Min. 250° C. Er sublimierte nur Drogen.

Noch im gleichen Jahr wie A. Nestler gab C. Nicolaysen einen Sublimationsapparat mit Kühlvorrichtung an (Abb. 6), den er vorwiegend zur Reinigung organischer Substanzen verwandte.

Er besteht aus einem ca. 6 cm weiten Reagenzrohr A mit einem Korkstopfen, in dem drei Bohrungen angebracht sind; durch die eine geht ein Thermometer B, durch die andere ein offenes Glasrohr C von 30 cm Länge und in der dritten ist ein engeres gewöhnliches Reagens-



glas D befestig, welches ebenfalls durch einen Korkstopfen verschlossen ist, der zwei Bohrungen aufweist; in der einen steckt ein Glasrohr E bis zum Boden, in der anderen ebenfalls ein Glasrohr F, das dicht hinter dem Korken endigt. Beide dienen zum Ein- und Ausleiten des Kühlwassers. Die Substanz sublimiert vom Boden des Gefäßes A an die Außenfläche von D.

Abb. 6

Im Jahre 1912 beschreibt E. Philippe ebenfalls eine einfache Sublimationsvorrichtung mit Kühlung (Abb. 7), die in erster Linie für die analytische Praxis bestimmt ist, aber auch für quantitative Bestimmungen verwendet werden kann.

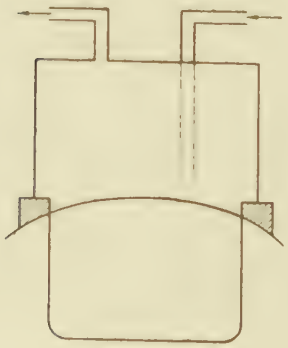


Abb. 7

Der Apparat besteht im wesentlichen aus einer Kühlzwecken dienenden, auf der Unterseite offenen Metallkapsel aus Nickelblech, deren Durchmesser 7 cm beträgt. Diese Kapsel wird mit ihrem unteren freien Rand unter Zwischenschaltung eines etwa 12 mm breiten, 6 mm dicken Gummiringes auf die konvexe Seite eines Uhrglases von 11 cm Durchmesser aufgesetzt und mit drei Spiralfedern befestigt. Zur Sublimation wird diese Vorrichtung auf eine 3 cm hohe Glasschale aufgesetzt, die das Sublimationsgut aufnimmt.

H. Behrens-Kley empfehlen in ihrem Buch neben anderen Methoden auch die Mikrosublimation zur Charakterisierung organischer Stoffe. Sie verwendeten dazu einen Objektträger, in dessen eine Ecke sie das Sublimationsgut brachten und vorsichtig mit kleiner Flamme erhitzten. Darüber hielten sie in 2 mm Abstand einen anderen Objektträger zum Auffangen des Sublimates. Durch Wechseln der Vorlage sind sie in der Lage, mehrere Fraktionen aufzufangen.

Bei Versuchen über den Nachweis von Veronal im Blut und Urin verwandte R. Fischer ein kleines Sublimationsgerät, das sogenannte Stufenrohr. Es handelt sich um ein ungefähr 4 cm langes oben offenes Rohr mit einem Durchmesser von 2 cm, das sich 1/2 cm oberhalb des Bodens plötzlich auf 1, 2 cm verjüngt. Das Einbringen des Sublimationsgutes geschieht mittels einer Tropfpipette, wodurch die Substanz als feiner Film auf dem Boden des Gefäßes erhalten wird. Das Erhitzen erfolgt in einem Paraffinbad.

1928 beschreibt A. Mayrhofer eine Vorrichtung zur gleichzeitigen Bestimmung von Schmelzpunkt und Sublimationstemperatur. Der Apparat besteht im wesentlichen aus einem massiven Eisenblock, der einen äußeren und einen inneren Glasmantel enthält, die eine heizbare Luftkammer zwischen sich einschließen. Im Deckel des inneren Zylinders befinden sich zwei Öffnungen, von denen die eine als Sublimationsraum, die andere zur Einführung des Thermometers dient.

Im Jahre 1932 gab L. Rosenthaler einen einfachen Sublimationsapparat an, der die O. Tunmannsche Asbestschachtel ersetzen sollte. Er benutzt eine Messingplatte, die das Sublimationsgut aufnimmt, welches von einem Messingring umgeben wird, was das seitliche Ausweichen der Dämpfe verhindern soll.

Neben dieser einfachen Sublimationsmethode bei normalem Druck hat seit 1879 durch E. Sommaruga die Sublimation im luftverdünnten Raum Eingang in die mikrochemische Analyse gefunden. Er sublimierte im Platinschiffchen in einer Glasröhre oder in dickwandigen Ballons bei 30 - 40 mm Hg Indigo. Gute Resultate erzielte er aber erst nach vorheriger Reinigung auf "nassem Wege".

Nach ihm gelang 1890 J. Volhard im Glasrohr zwischen zwei Asbestpfropfen bei 50 - 60 mm Hg aus Furfurol Brenzschleimsäure zu sublimieren.

In den Jahren 1896/97 gaben F. Krafft und sein Schüler H. Weilandt einen komplizierten Apparat an und untersuchten beim Vakuum des Kathodenlichtes verschiedene Stoffe auf ihre Sublimierbarkeit und den "Sublimationspunkt", wobei letzterer gegenüber dem Wasserstrahlvakuum noch um erhebliche Grade abgesunken sei.

Da die vorher erwähnte Sublimationseinrichtung sehr kostspielig und empfindlich war, gab C. N. Riiber, da er die Sublimation für eine sehr elegante Methode zur Reindarstellung chemischer Substanzen hielt, um 1900 einen einfachen Apparat an (Abb. 8), der mit der Wasserstrahlpumpe evakuiert und im Lothar Meyerschen Luftbad erhitzt wurde, oder in einer eisernen Schale, die oben mit einer Asbestplatte bedeckt war, durch welche die Sublimationsapparatur und ein Thermometer geführt wurden.

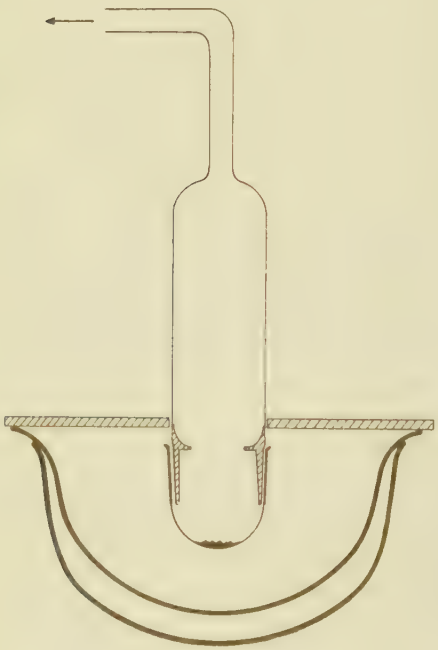


Abb. 8

Der eigentliche Apparat besteht aus einem vertikalen Glaszylinder von 25 mm Durchmesser, welcher durch das Rohr B mit der Pumpe in Verbindung stand und unten mittels eines Näpfchens C verschlossen werden konnte. Ein Kunstgriff bestand darin, daß der Schliff nicht dicht schloß und dauernd ein heißer Luftstrom über die Substanz strich, sich mit den Dämpfen sättigte und sie an kälteren Stellen abgibt. Dadurch wird die Sublimation gefördert oder überhaupt erst möglich.

Einige Jahre später gab E. Diepolder eine Modifikation des Riiberschen Apparates an. In ein unten geschlossenes Rohr passen möglichst genau ein Glasbecherchen und ein gleichweites Rohr zum Auffangen des Sublimates, an das ein dünneres Rohr angesetzt ist. Der Apparat gestattet Sublimation im Vakuum und Gasstrom.

Als weiterer Forscher hat sich R. Kempf seit 1906 intensiv mit der Sublimation beschäftigt. Bevor er einen Sublimationsapparat beschreibt, gibt er eine kleine Aufstellung, welchen Anforderungen ein solches Gerät genügen muß.

1. Der Apparat muß so gebaut sein, daß ein Zurückfallen in den Heizraum unmöglich ist.
2. Mit Rücksicht auf die hohe Zersetzlichkeit einiger Substanzen bei hohen Temperaturen muß es möglich sein, im Vakuum zu sublimieren.
3. Um das Sublimat schnell gewinnen zu können, muß er sich leicht in seine Teile zerlegen lassen. Letzteres ist besonders wichtig für die fraktionierte Sublimation.

Sein aus Glas gefertigter Apparat (Abb. 9) besteht aus drei Teilen, die durch Schliffe, später Flansche, verbunden sind, 1. einem birnenförmigen nach unten gerichteten Gefäß für das Sublimationsgut, 2. einem horizontalem Rohr zur Aufnahme des Sublimates, 3. einer abschließenden Haube mit Hahnrohr. Die Erhitzung geschieht in einem Luftbad.

Abb. 9

R. Eder war der Erste, der die Vakuumsublimation zur Gewinnung kleinster Substanzmengen für die mikroskopische Untersuchung eingeführt hat. Bis zum Jahre 1912 bezogen sich die Versuche vorwiegend auf die Feststellung der Sublimierbarkeit und anderen Verhaltens im Vakuum. In seiner Dissertation prüfte R. Eder die Sublimierbarkeit von Alkaloiden und untersuchte die Sublimate auf mikroskopischem und chemischem Wege. Er führte die Sublimation in einem selbst konstruierten Apparat (Abb. 10) durch und fing die Sublimate auf einem ebenen Deckgläschen von 18 mm Durchmesser auf. Dieses brachte er in ein Rohr von 2,5 cm Dicke und 4,5 cm Länge, das unten durch ein Näpfchen von 1 cm Länge und 0,5 cm Durchmesser abgeschlossen ist,

welches das Sublimationsgut aufnimmt. Am oberen Ende ist das Rohr mit einem gut geschliffenen Rand versehen, auf dem ein zweites ebenso dickes 12 cm langes Rohr genau aufgesetzt ist. Am oberen Ende ist ein etwas engerer Tubus angebracht, in den ein Thermometer eingeführt werden kann. Außerdem befindet sich dort ein seitliches Ansatzrohr, welches durch einen Vakuumschlauch mit einem Manometer und weiter mit einer Wasserstrahlpumpe verbunden wird (Vakuum 9 - 12 mm Hg.). Das Erhitzen geschieht in einem Schwefelsäurebad, das von einer Bunsenflamme erwärmt wird. Die Badtemperatur ist dabei fast gleich der des Sublimationsgutes. Zu seinen Versuchen verwandte R. Eder 0,5 mg Reinsubstanz der Alkaloide. In einem Fall erhielt er jedoch von 1/100 mg Morphin noch gute Sublimate.

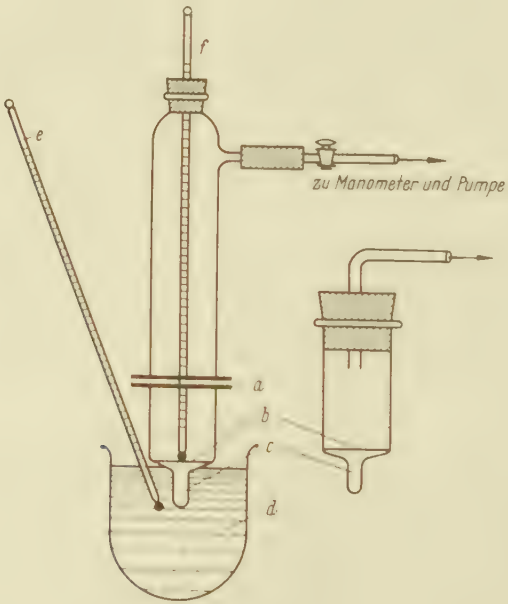


Abb. 10

Eder weist in seiner Arbeit immer wieder daraufhin, die Sublimation unter stets gleichen Bedingungen durchzuführen, da sonst keine Vergleiche gezogen werden können. Sich widersprechende Angaben

früherer Forscher glaubt er in variierenden Versuchsbedingungen zu sehen.

In den weiteren Jahren beschäftigte sich F. Pregl mit der Sublimation bei gewöhnlichem und vermindertem Druck, die er vorwiegend zu Reinigungszwecken benutzte. Er verwandte dazu ein Glasrohr mit 7 mm äußerem Durchmesser, in das er die zu reinigende Substanz gab und in einem Kupferblock erhitzte.

Bei Vakuumsublimation schloß er die offene Seite an eine Pumpe. Das Sublimat gewinnt er durch Herausschneiden des Bereiches, in dem sich der Niederschlag befindet und nachfolgendes Ausschaben mit einem Glasstab.

Da man das Sublimat nicht direkt mikroskopisch betrachten konnte, gab A. Schoeller 1922 eine Verbesserung wie folgt an, er schnitt einen Objektträger in 9 mm breite Streifen, bog diese an beiden Enden einige mm wie eine Brücke um und brachte sie in das Rohr über die zu sublimierende Substanz.

G. Hilgendorff verwandte folgende Apparatur (Abb. 11): Zur Aufnahme des Sublimationsgutes dient ein evakuierbares Rohr, in das durch einen Gummistopfen ein wassergefülltes Reagenzrohr eingesetzt ist. Die Erhitzung erfolgt im Wasser- oder Ölbad.

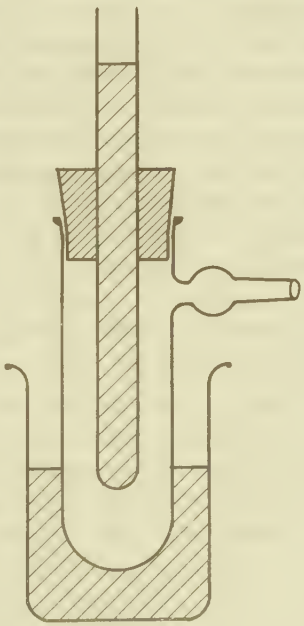


Abb. 11

Im Jahre 1922 bauten Karrer und Rosenberg den ersten elektrisch heizbaren Sublimationsapparat. Er bestand aus einer elektrisch heizbaren Metallplatte mit einer Vertiefung von 10 cm Durchmesser und 3 mm Tiefe. Der obere Plattenrand ist mit Asbest verkleidet. Über die Vertiefung, die zur Aufnahme des Sublimationsgutes dient, wird ein Becherglas mit fließendem Wasser gestellt. Zur Vakuumsublimation muß man den Apparat in eine evakuierbare Glasglocke stellen.

Nach R. Kempf hat sich die Mikrosublimation zu einem überaus wichtigen Zweig der Mikrochemie entwickelt, daß sie sich noch nicht so stark verbreitet habe, wie ihr eigentlich zukäme, führt er darauf zurück, daß die Vorrichtungen immer noch recht mangelhaft seien, da sie keine exakten Dauerversuche unter konstanten Versuchsbedingungen ermöglichen. Kempf baute deshalb nachfolgenden Apparat mit elektrischer Heizung, den er unbeaufsichtigt bei genauer Temperaturregelung mehrere Tage in Betrieb nehmen konnte.

Die Vorrichtung stellt im wesentlichen eine elektrische Heizplatte dar, die auf einem Porzellanfuß montiert und zwecks automatischer Temperaturregelung mit einem Relais verbunden ist. Unter einer 1 cm dicken Messingplatte von 12 cm Kantenlänge befinden sich zwei Heizwiderstände aus Chromnickeldraht, die je nach der erforderlichen Temperatur entweder hintereinander, einzeln oder parallel geschaltet werden können. Unmittelbar unter der Platte wird das Thermometer in einen 6 mm weiten Kanal eingeführt. Eine mit Skala versehene Schraubentrommel gestattet die Heizplatte auf jede beliebige Temperatur innerhalb eines Grades genau einzustellen, unabhängig von Schwankungen der Zimmertemperatur und Netzspannung. Die Substanz wird in dünnster Schicht auf die Messingplatte gebracht und in 1/100 bis 1/10 mm Abstand auf einem Objektträger aufgefangen. Infolge der geringen Luftreibung (geringer Abstand) ist der Kreis der Substanzen, die der Sublimation zugänglich sind, sehr groß. Es gelang, Substanzen bei gewöhnlichem Druck zu sublimieren, von denen man bis dahin glaubte, sie seien nicht unzersetzt flüchtig oder nur im höchsten Vakuum sublimierbar. Die Angaben über Sublimationstemperaturen sind durchschnittlich um 50° - 60° C niedriger als die von anderer Seite im Vakuum erhaltenen, was durch die sehr lange Sublimationsdauer zu erklären ist.

Von minimalsten Mengen konnte er wohldefinierte Sublimate erhalten, z.B. 1/100 mg Thein, 1/10000 mg Alizarin, 1/60000 mg Arsenik, ein millionstel mg Indigo. Die Empfindlichkeit läßt sich also derjenigen der Flammenfärbung durch Natrium an die Seite stellen und übertrifft an Genauigkeit die meisten Spektralfärbungen in der Bunsenflamme noch erheblich, z.B. Alizarin 1/1000 mg.

Noch im gleichen Jahr gaben O. Werner und 1925 G. Klein und O.Werner einen Sublimationsapparat (Abb. 12) an, der sich stark an den Ederschen anlehnte, jedoch mit einer Kühlung ausgestattet ist. Werner berichtet, daß die Ausbeute überraschend gewesen sei. Die

geringere Ausbeute mit früheren Apparaten führen sie darauf zurück, daß sich ohne Kühlung die Vorlage stark erhitzt und die Dämpfe nur geringe Tendenz zeigen, sich an einer erhitzten Vorlage niederzuschlagen und aus dem Heizraum entweichen. Diese Erscheinung tritt besonders bei Körpern auf, die erst bei höheren Temperaturen sublimieren. Auch die bei den bisherigen Methoden eintretende Zersetzung konnte vermieden werden.

Der einzige Nachteil der Apparatur besteht darin, daß die Beschläge pulverig erhalten werden und zur Erzielung typischer Kristallformen umkristallisiert werden müssen.

Versuche mit 0,5 mg Reinsubstanz bei 4 - 5 mm Abstand ergaben scharf begrenzte kreisrunde Beschläge von 10 mm Durchmesser. Ein seitliches Ausweichen der Dämpfe ist also vollkommen vermieden.

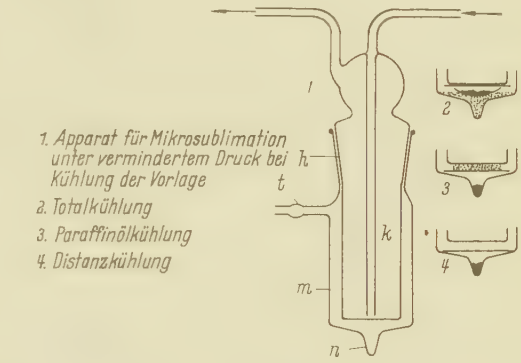


Abb. 12

Bei Sublimation von je 50 γ betrugen die Verluste für Oxal- und Bernsteinsäure 1 %, für Äpfel-, Wein- und Zitronensäure 2 %. Eben noch gut nachweisbar waren von Oxal- und Bernsteinsäure 2 γ , von den anderen 5 γ .

Auch H. Dieterle und B. Holländer gaben 1927 einen Vakuumsublimationsapparat mit Kühlung (Abb. 13) an, den sie zur Reinigung von Substanzen verwandten.

G. Klein und H. Linser verwandten in ihrer Arbeit einen Sublimationsapparat, der wie folgt aussieht. Er besteht aus einem halbkugeligen Gefäß aus Jenaer Glas, dem mittels Schliffes ein an mehreren Stellen kugelig erweitertes Rohr angeschlossen ist, welches das Sublimat aufnehmen soll. Erwärmung erfolgt im Ölbad. Vakuum ist anwendbar. Da manche Substanzen nur auf eine geringe Steighöhe sublimierbar sind, wurde versucht, diese mit Hilfe eines Luftstromes zu vergrößern, was auch gelang.

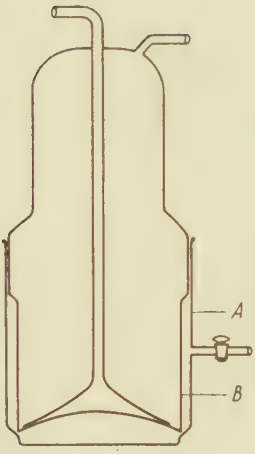


Abb. 13

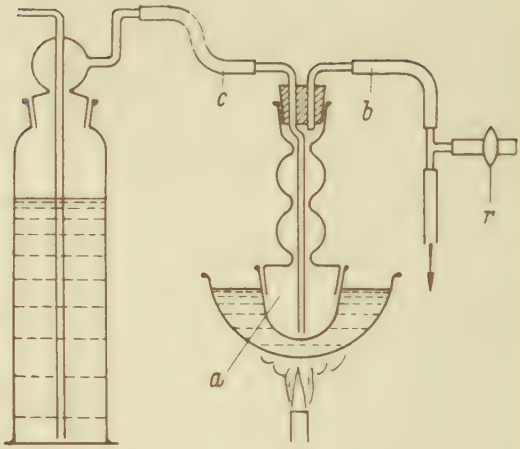


Abb. 14

Es wurde dazu eine Waschflasche mit conc. Schwefelsäure vorgeschaltet, so daß ein trockener Luftstrom den Apparat passiert. Damit konnte die Steighöhe der Dämpfe, je nach Stärke des Luftstromes, verdoppelt, verdreifacht und vervierfacht werden.

M. Wagenaar hat im Jahre 1929 seinen zwei Jahre früher angegebenen Apparat (Pharm. Weekblad 64. 10- 1927) ausgebaut, so daß man auch Temperatur und Druck genau messen kann. Der Apparat besteht aus einer horizontalen Röhre - Länge 10 cm, lichte Weite 1,7 cm - in der in der Mitte eine Öffnung angeblasen ist von einer Höhe von 1,7 cm, durch die die Kühlschlange eingeführt wird, die aus einem heberförmig gebogenen massiven Messingstab besteht und 0,7 cm dick ist. Am kurzen Ende ist er glatt poliert, dort wird das Deckglas mit Glycerin angeklebt. Das lange Ende reicht in die Kühlflüssigkeit. Der Stab ist mit einem Gummischlauch luftdicht angebracht. Das eine Ende der Röhre führt zur Pumpe, in das andere gehen ein Manometer und ein Thermometer, das an seinem Ende ein Platinlöffelchen trägt, für die Aufnahme des Sublimationsgutes. Dadurch erhält man die genaue Temperatur der Substanz. Die Erhitzung geschieht mit einem Mikrobrenner in einem massiven mit Kupfergaze belegten Stützschlitten. Verfasser erhielt in kurzer Zeit brauchbare Sublimate von schwer sublimierbaren Substanzen und empfiehlt das Gerät besonders für die fraktionierte Sublimation.

Arnulf Soltys hat von der Tatsache ausgehend, daß schwer flüchtige Substanzen in den geläufigen Apparaten eine sehr lange Sublimationsdauer haben, auf der Erfahrung fußend, daß durch einen Luftstrom die Sublimation beschleunigt wird, einen Apparat mit Glasfrittenmasse (Abb. 15) konstruiert, in dem der Luftstrom im ganzen Rohrdurchschnitt die Substanz durchstreichen und sich mit den Sublimationsdämpfen sättigen kann, wodurch die größte Sublimationsgeschwindigkeit erreicht wird.

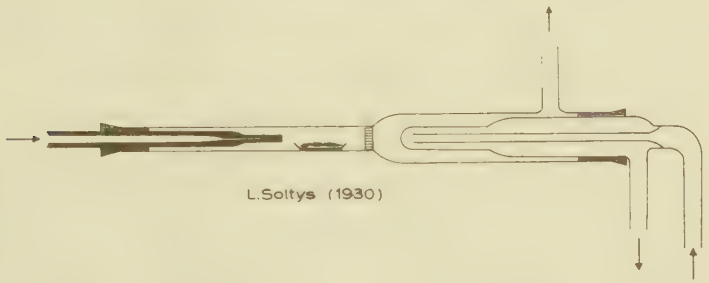


Abb. 15

Der Apparat besteht aus einem 14 cm langen, 12 mm dicken Glasrohr, das in der Mitte die Glasfritte eingeschmolzen trägt. Das eine Ende hat einen Ansatz zum Evakuieren. In diesen Teil ist auch der Kühler eingeschoben, der auf seinem verjüngten Teil das Sublimat aufnimmt. Von der anderen Seite wird das Sublimationsgut auf die Glasfrittenmasse gebracht, dann mit einem Gummistopfen verschlossen, durch den eine Kapillare führt. Erhitzung im Preglschen Regenerierungsblock.

Von Strychnin wurden in einer Stunde im Vakuum und 230° C 13 mg Sublimat erhalten, bei gewöhnlichem Druck und 230° nur 4 mg. Die Sublimationsgeschwindigkeit ist bei 20 mm Hg etwa dreimal so groß wie bei gewöhnlichem Druck.

In den Jahren ab 1931 empfahlen L. Kofler und seine Schüler seinen Mikroschmelzpunktapparat auch für die Sublimation. Die zu sublimierende Substanz wird auf einen Objektträger gebracht, darüber legt man, getragen von zwei Glasstreifen oder einem Glasring von beliebiger Dicke, ein Deckglas. Zur Kühlung kann ein feuchtes Filterpapier aufgelegt werden.

Um diese Apparatur auch für die Vakuumsublimation verwenden zu können, bauten L. Kofler und W. Dernbach eine sogenannte Mikrovakuumglocke (Abb. 16), die sie über die Anordnung bringen und mit einer Wasserstrahlpumpe evakuieren (11 - 12 mm Hg).

Abb. 16

Die Vorrichtung besteht aus einer quadratischen Grundplatte von 3½ cm Seitenlänge, auf die eine Mikrovakuumglocke aufgeschliffen ist. Die Höhe beträgt 6 mm und die obere Wand ist genau parallel der Grundplatte. Seitlich befindet sich der Ansatzstutzen zur Pumpe. Diese Einrichtung ermöglicht es, bis zu 135facher Vergrößerung die Sublimation ständig unter dem Mikroskop zu verfolgen. In anderen Apparaten muß man dagegen die Sublimation alle 10 Minuten unterbrechen, um den ungefähren Anfang der Sublimation zu bestimmen.

Ebenfalls auf dem Mikroschmelzpunktapparat sublimieren R. Opfer-Schaum 1947 und H.J. Goldbach und R. Opfer-Schaum 1949, wobei sie mit ganz einfachen Mitteln auskommen wollen. Sie verwenden einen hohlgeschliffenen Objektträger (0,7 mm tief), den sie auf 40 x 15 mm zuschneiden, damit das Deckglas (18 x 18 mm) auf beiden Seiten hervorschaut und bequem mit der Pinzette abgenommen werden kann.

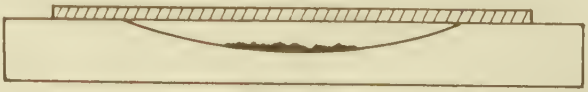


Abb. 17

In den Jahren 1932 und 1934 gab R. Fischer eine weitere dem Kempfschen Apparat nachgebildete Vorrichtung für die Mikrosublimation an. Sie besteht aus einer Messingplatte von 15 cm Durchmesser mit verschieden tiefen Bohrungen zur Aufnahme des Sublimationsgutes. Seitlich befindet sich eine tiefe Bohrung für ein Thermometer. Über die

Vertiefungen kann man eine Vakuumglocke stellen, die auch gekühlt werden kann. Die Erhitzung geschieht durch irgendeine Wärmequelle.

In dieser Mitteilung empfiehlt R. Fischer ferner die Sublimation unter dem Mikroskop auf einem beliebigen Mikroschmelzpunktapparat, mit dem Vorteil ständiger Beobachtungsmöglichkeit. Die Verwendungsmöglichkeit des Mikroschmelzpunktapparates wird durch Auflegen eines Sublimationsblockes (Abb. 18) seiner Ansicht nach wesentlich verbessert.

Dieser Block besitzt 4 cm Durchmesser und kann in verschiedener Dicke angefertigt werden und mit entsprechenden Löchern versehen werden. In der Mitte der Bohrung befindet sich ein Durchlaß für das Licht (2 mm), der am Boden durch eine eingekittete Glasplatte luftdicht verschlossen ist.

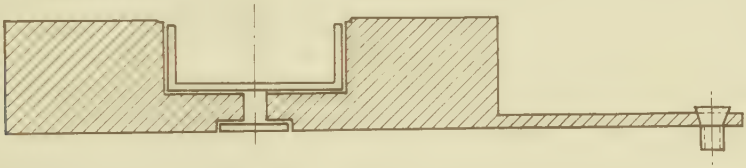
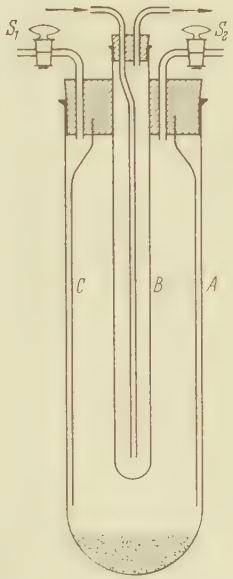


Abb. 18

In Anlehnung an C. Nicolaysen gab S.T. Bowden 1936 einen Sublimationsapparat (Abb. 19) an, der mit Kühlung arbeitet und die Sublimation im Vakuum-, Luft- oder einem indifferenten Gasstrom gestattet.



W. Hurka baute 1942 einen weiterentwickelten Sublimationsapparat von Soltys (Abb. 20), der sich gut für die fraktionierte Sublimation eignet.

Abb. 19

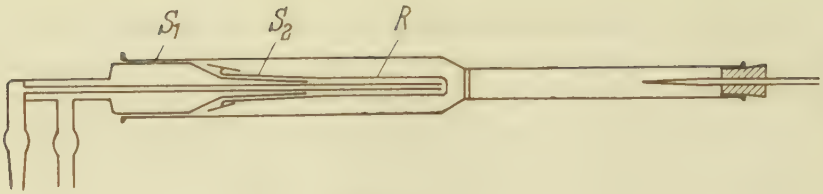


Abb. 20

Der Apparat besteht aus zwei Glasröhren mit verschiedenen Durchmessern. Das eine Rohr besitzt einen Durchmesser von 22 mm und ist 130 mm lang, während das andere 110 mm lang ist und einen Durchmesser von 12 mm hat. Dort wo beide Röhren ineinander übergehen, ist eine Glasfrittenplatte eingeschmolzen. Das weitere Glasrohr trägt einen Schliff S1, in den der Kühler hineinpaßt. Außerdem ist hier der Anschluß für die Wasserstrahlpumpe vorhanden. Der Kühler trägt den Schliff S2, der es gestattet, die mit Wasser gefüllten Röhrchen R, mit denen man das Sublimat auffängt, zu wechseln. Es werden 10 Röhrchen geliefert, um mehrere Fraktionen auffangen zu können. Das Vakuum muß dabei jedoch jedesmal neu aufgebaut werden.

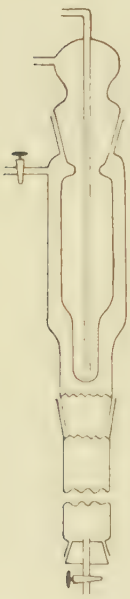


Abb. 21

1945 gab F. Thoma einen Sublimationsapparat in Anlehnung an Soltys an (Abb. 21). Er beschreibt drei Modifikationen, von denen hier nur die letzte am weitesten entwickelte wiedergegeben wird. Er unterscheidet sich von Soltys Apparatur durch die andere Dimensionierung und den Einbau einer zweiten Glasfritte zur Trennung der Sublimationskammer vom Kondensationsraum einerseits und dem Heizraum zum Vorwärmen des Trägergases andererseits. Im wesentlichen beschreibt Verfasser zwei Methoden zur Reinigung und Trennung durch Sublimation mit seinem Apparat.

1. Durch Zumischen von Sand zum Sublimationsgut für die sublimative Reinigung wird neben einem höheren Verteilungsgrad der Substanz eine Fraktionierung ähnlich der Mehrbodendestillation erreicht.
2. Durch Zumischen von Adsorptionsmitteln zum Sublimationsgut wird bei verunreinigten Substanzen bzw. auch bei höherprozentigen Zweistoffgemischen eine sublimative Reinigung der einen Komponente vollkommen erreicht.

Die Erwärmung erfolgt mit einem ringförmigen elektrischen Heizofen in den unteren zwei Dritteln. Als optimale Arbeitsbedingungen wurden ein möglichst hohes Vakuum (Wasserstrahlpumpe genügt) bei einer Strömung von 1 Liter Luft/2 Min. festgestellt. Als Trägergas wurde meist ein vorgewärmter trockner Luftstrom verwandt, der vorher durch Chlorkalcium geleitet wurde.

Einfluß der Strömungsgeschwindigkeit und des Druckes auf die Sublimation.

Untersuchte Substanz: Benzoesäure puriss. sublim. Merck
Versuchsdauer je 1/2 Stunde, Einwaage 0,5 g
Ofentemperatur 93° - 95° auf der Fritte 70° C.

Strömung	Druck	Ausbeute	Druck	Strömung	Ausbeute
0	30-35 mm Hg	0,034 g	760 mm Hg	1Ltr./2Min.	0,092 g
1Ltr./5Min.	" " " "	0,100 g	100 " "	" "	0,085 g
" /3Min.	" " " "	0,146 g	30 " "	" "	0,156 g
" /2Min.	" " " "	0,146 g	12 " "	" "	0,216 g
"/1Min.45sec.	" " "	0,156 g			

Man erkennt, daß bei 1Ltr./5Min. oder 1Ltr./2Min. die Ausbeute stark ansteigt.

Bei optimaler Strömung steigt mit zunehmendem Vakuum die Ausbeute weiter an.

F. Thoma vergleicht nachfolgend die quantitative Leistungsfähigkeit seines Apparates mit derjenigen von Hilgendorff und Diepolder. Es wurde mit jedem der drei Apparate 1/2 Stunde lang Benzoesäure bei einer Temperatur von 70° C sublimiert.

App. Hilgendorff	Vakuum 10 mm Hg	Subl.-Ausbeute 0,003 - 0,005 g
App. Diepolder	Vakuum 12 mm Hg	Subl.-Ausbeute 0,036 g
App. Thoma	Vakuum 12 mm Hg 1Ltr./2 Min.	Subl.-Ausbeute 0,216 g

1949 beschreibt W. Kofler folgende Vorrichtung zur Sublimation über Adsorptionsmitteln (Abb. 22). Sie besteht aus einer senkrecht stehenden Glasröhre 1 von 15 cm Länge und 5 mm lichter Weite. Am oberen Ende ist eine 6 cm lange Glasröhre 2 mit einer lichten Weite von 10 - 12 mm angeschmolzen. Die Adsorptionssäule 3 befindet sich zwischen zwei Asbestpfropfen 4,5. Darunter befindet sich die Probe 6, die ebenfalls von einem Asbestpfropfen 7 festgehalten wird. Im oberen, weiteren Teil, der als Kondensationsraum dient, steckt durch einen Gummistopfen

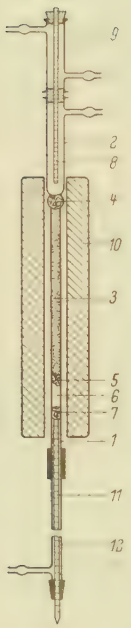


Abb.22

abgedichtet ein 3 - 4 cm langer Kupferstab 8, der durch den wasserdurchflossenen Glasmantel 9 gekühlt wird. Zur Heizung dient ein 15 cm langer hohlzylindrischer elektrischer Heizkörper 10. Von unten wird ein Thermometer 11 eingeführt, das durch einen Gummischlauch luftdicht verschlossen ist. Es sitzt in einem 10 cm langen Rohr, das mit einem Gummischlauch mit dem Übrigen verbunden ist. Seitlich ist ein Rohr mit Glashahn, durch welches der Gasstrom geregelt wird, angebracht. Empfohlen wird 0,1 - 0,5 Ltr./Min. Zur Füllung wird die Apparatur umgekehrt und 4,3,5,6,7 nacheinander eingebracht.

Es werden bei vermindertem Druck und einer Temperatur, die meist unter dem Schmelzpunkt liegt, Luft oder ein anderes Trägergas mit Dämpfen der Substanz gesättigt und durch eine auf dieselbe Temperatur erwärmte Adsorptionssäule gesaugt.

Als Adsorptionsmittel wurden Kieselsäuregel, Floridin X S und Kohle in gekörnter Form verwandt. Da die Adsorptionskraft mit steigender Temperatur abnimmt, muß bei höherer Temperatur ein stärkeres Adsorptionsmittel angewandt werden. Die Stärke muß so gewählt werden, daß 20 - 30° C über dem Schmelzpunkt der größte Teil der adsorbierten Substanzen durch das Waschgas ausgetrieben wird. Mengenverhältnis: Bei Reinigung kommt man mit einem Verhältnis 1 Teil Substanz zu 10 Teilen Adsorptionsmittel aus, bei Trennungen empfiehlt sich ein Verhältnis von 1 : 20 und darüber. Das Waschen der Säule geschieht durch Hindurchsaugen von Luft oder einem indifferenten Gas bei langsamem Temperaturanstieg, wobei die Strömungsgeschwindigkeit sehr wichtig ist. Ist sie zu groß, können die Substanzen aus dem Heizraum mit der Luft abgesaugt werden, im anderen Fall dauert der Prozeß sehr lange.

Im allgemeinen empfiehlt sich 0,1 Ltr./Min. bei 20 - 25 mm Hg.

Im Jahre 1950 gaben A.O. Gettler, C.J. Umberger und L. Goldbaum einen Sublimationsapparat (Abb. 23) an, der nach ihren Angaben speziell für die franktionierte Sublimation geeignet ist.

Der äußere Durchmesser des unteren Teiles von 7,6 cm Länge 2 mm Wand-

stärke ist 1,8 cm. Der obere Teil ist 18,5 cm lang mit gleichmäßigem Innendurchmesser von 0,8 cm. Die Wandstärke ist ebenfalls 2 mm. Im oberen Teil befindet sich ein spiralig aufgerollter Film von 4 x 15 cm Größe. Er ist hitzebeständig bis 300° C, alkaliresistent und unempfindlich gegen kalte Salz- und Schwefelsäure.

Die Erhitzung erfolgt im Aluminiumblock, das Vakuum beträgt 1 mm Hg.

Mit dieser Einrichtung ist es zum erstenmal möglich, eine Fraktionierung in einem Arbeitsgang zu erzielen, die erhaltenen Sublimatzonen werden zur Isolierung lediglich aus der Folie herausgeschnitten. Auf Grund dessen eignet sich das Verfahren besonders zur Untersuchung von unbekanntem, biologischem Material.

Mengen von 0,05 - 50 mg können bequem sublimiert werden.

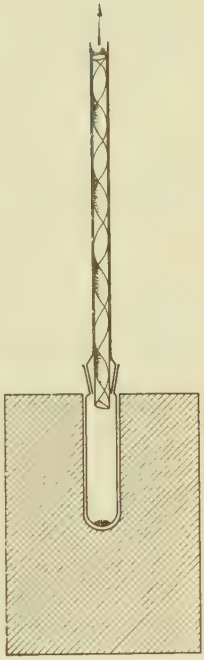


Abb. 23

1952 beschreibt G. Pyrkosch einen durch einen Sublimationsblock vervollständigten Mikroschmelzpunktapparat (Abb. 24).

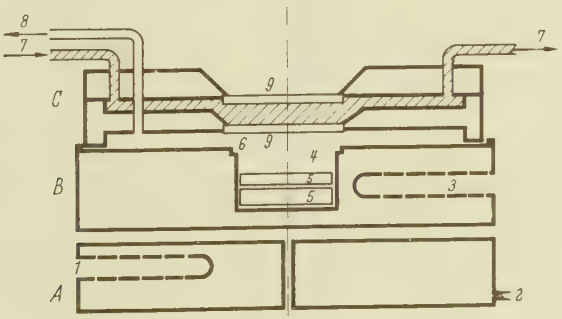


Abb. 24

A: Mikroschmelzpunktapparat
B: Sublimationsblock, bestehend aus einer Messingplatte von 65 mm

Durchmesser und 10 mm Tiefe (4). Zur Veränderung des Sublimationsabstandes können in die Bohrung Messingsscheiben (5) gelegt werden. Zum Auffangen dient ein Deckglas, das in die Vertiefung (6) gelegt wird. Seitlich befindet sich eine Bohrung für das Thermometer.

C: Aufsatz für die Sublimation im Vakuum und mit Kühlung. In der Mitte befinden sich zwei Glasscheiben (9), die zur mikroskopischen Betrachtung im Auflicht dienen. Kühlung (7). Vakuum (8). Das Deckglas wird mit Glycerin an den Kühler angeklebt. Bei der fraktionierten Sublimation muß die Vorlage öfters gewechselt werden.

W. Hausmann beschreibt 1954 einen Sublimationsapparat (Abb. 25) für die fraktionierte Sublimation in Anlehnung an Riiber. Die Apparatur ist jedoch auch mit dem Nachteil behaftet, daß nach Auffangen jeder Fraktion das Vakuum immer wieder neu aufgebaut werden muß.

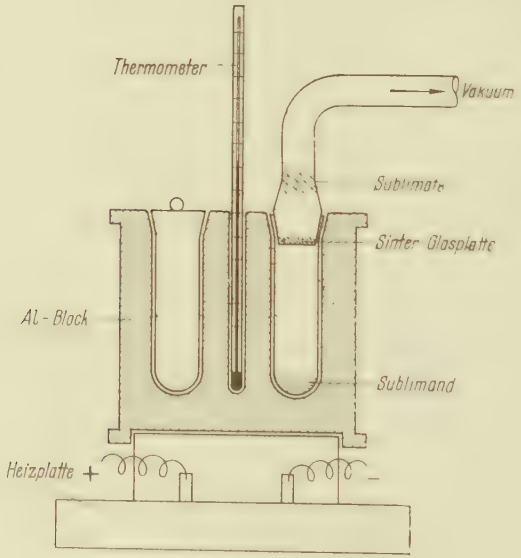


Abb. 25

M. Behrens und A. Fischer berichten 1954 über die Zerlegung von Stoffgemischen in einem Wärmegradienten.

Das Gerät besteht aus einem 60 cm langen horizontal gelagerten Rohr,

das durch einen Heizdraht so umwickelt ist, daß von einem zum anderen Ende ein möglichst gleichmäßiges Temperaturgefälle entsteht. Das Rohr hat einen Durchmesser von 2 - 3 cm und nimmt in seinem Inneren ein zweites 6 - 10 mm dickes Rohr auf, welches an seinem einen verschlossenen Ende das zu trennende Substanzgemisch enthält und am anderen Ende evakuiert werden kann. Letzteres wird langsam im Verlauf mehrerer Stunden durch ein Uhrwerk in den Gradienten eingeführt. Das Substanzgemisch durchläuft so alle in Frage kommenden Temperaturen. Kommt eine Substanz des Gemisches in den Bereich der für sie charakteristischen Verdampfungstemperatur, so sublimiert sie, um sich im kälteren Teil wieder niederzuschlagen. Dieser Vorgang wiederholt sich beim Vorrücken für jede Substanz und man erhält am Schluß das Substanzgemisch aufgeteilt in verschiedene Sublimatzonen, deren Lage für die betreffenden Stoffe charakteristisch ist und zur Identifizierung herangezogen werden kann.

Da während des Trennungsvorganges eine dauernde Rektifizierung durch das ständige Verdampfen und wieder Kondensieren stattfindet, erhält man die Substanz in vielen Fällen analysenrein. Zur Gewinnung der einzelnen Sublimate werden die betreffenden Bereiche aus dem Rohr herausgeschnitten, wobei jedoch Verluste durch das Ausschaben in Kauf genommen werden müssen.

Die Trennung von Indol, Skatol, Indolaldehyd und Farbstoffen, die mit keiner anderen Trennungsmethode gelang, konnte im Wärmegradienten erzielt werden. 10 mg des getrockneten Produktes wurden unter ständigem Evakuieren im Verlauf von 10 Stunden im Gradienten zerlegt. Es fanden sich sechs charakteristische Zonen, zwei Farbstoffzonen und vier Sublimationszonen. Letztere konnten ohne weitere Reinigung, in Alkohol gelöst, als β-Indolessigsäure, Indolaldehyd, Indol und Skatol einwandfrei nachgewiesen werden.

Da die Abtrennung der zu untersuchenden Substanzen in der toxikologischen Analyse eine wichtige Voraussetzung für die Identifizierung ist, wurde von Gg. Schmidt im Institut für gerichtliche Medizin der Universität Erlangen im Streben nach methodischer Verbesserung eine Einrichtung (Abb. 26) für die fraktionierte Vakuum-Sublimation beschrieben, die in Anlehnung an M. Behrens entwickelt wurde.

Sie besteht aus einem 50 cm langen horizontalen Vakuumrohr V (0,15 mm Hg), das in einem Führungsrohr F gelagert ist. Beide liegen im Wicklungsrohr W, als Trager der Heizspirale (100 Watt Chromnickel-

spirale von 3 mm Wicklungsdurchmesser). Zur Fernhaltung der Außenluftbewegung wird das Ganze von einem Mantelrohr M umgeben. Die Luftbewegung im Inneren wird durch zahlreiche Kühllöcher im Wicklungs- und Mantelrohr möglichst vertikal gehalten, um eine Konvektion der Heißluft nach der kalten Seite zu unterbinden. Zum Auffangen des Sublimates wird ähnlich wie bei Gettler, Umberger und Goldbaum eine Kunststoffolie verwandt, die mittels eines Drahtes in das Vakuumrohr eingezogen wird. Die Sublimation erfolgt nur innerhalb der Folie. Verwendet wird die Hostaphanfolie der Firma Kalle, Wiesbaden, die bis 200° C für 1 - 2 Stunden unbedenklich erhitzt werden kann. Die Substanz wird in Filterpapier eingewickelt oder zwischen Wattepfropfen in das eine Rohrende eingebracht, das danach zugeschmolzen wird.

Die Vorteile der Benutzung der Folie zum Auffangen der Sublimate gibt Schmidt wie folgt an:

"1. Möglichkeit der quantitativen Entfernung der Sublimate aus dem Rohr in kristallisierter Form.

2. Möglichkeit der direkten mikroskopischen Untersuchung.

3. Bessere Kristallisation als bei Glas, orientierte Aufwachsung der meisten Kristallarten.

4. Bequemes Auseinanderschneiden einzelner Fraktionen.

5. Erleichterte Resublimation der herausgeschnittenen Abschnitte.

Die Ausbeute lag bei 70 - 90 % bei 20 Minuten Sublimationsdauer. Die Vorteile des horizontalen Arbeitens sind das weite Auseinanderziehen der einzelnen Zonen, da die Dämpfe keine Steighöhe überwinden müssen. Außerdem ist das Zurückfallen der Sublimate verhindert."

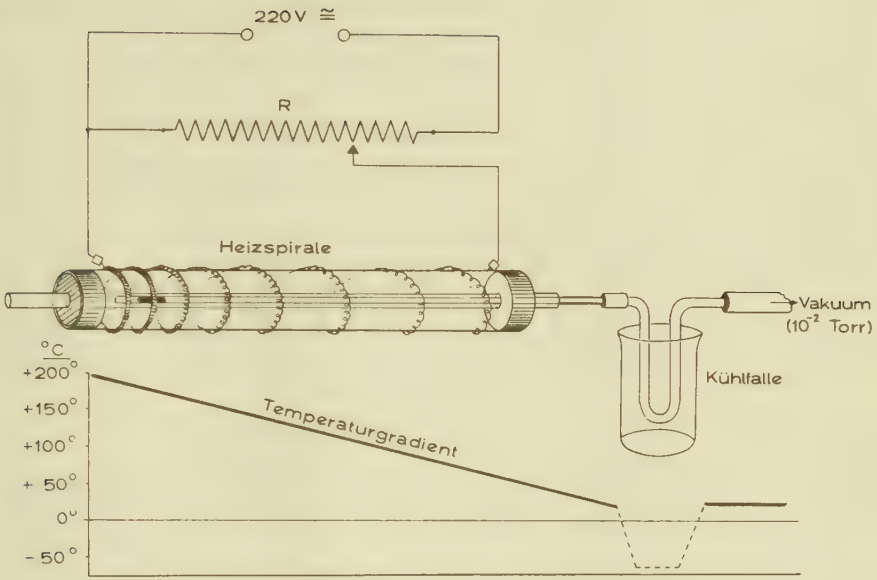


Abb. 26

3. Angaben über die mit der Sublimation erfaßbaren Substanzmengen

A. Heiduschka und N.J. Meissner machten in ihrer Arbeit Angaben über die Sublimationsgrenzen einiger Alkaloide, und zwar von Coffein, Theobromin, Strychnin, Morphin, Codein, Chinin, Brucin.
Die Arbeitsweise war folgende: es wurde von einer Lösung 1 : 100 ausgegangen und diese immer weiter verdünnt, bis ein Tropfen (0,01 g) auf dem Objektträger verdunstet und der Rückstand auf der Asbestplatte der Sublimation unterworfen gerade noch ein Sublimat ergab. Die Versuche wurden wiederholt mit den gleichen Lösungen, denen aber diesmal 2 % Milchzucker zugesetzt waren, um ungefähr die Bedingungen herzustellen, wie sie z.B. bei toxikologischen Fällen angetroffen werden, wo die Lösungen mehr oder weniger durch organische Beimengungen verunreinigt sind. Die erhaltenen Werte sind in folgender Tabelle angeführt, ausgedrückt in tausendstel Milligramm (Gamma).

Alkaloid	Coffein	Theobromin	Strychnin	Morphin	Codein	Chinin	Brucin
a.rein	0,2=1Tr. ein.Lsg. 1:50000	0,2=1Tr. ein.Lsg. 1:50000	0,5=1Tr. ein. Lsg. 1:20000	2,0=1Tr. ein. Lsg. 1:5000	3,3=1T. - 1:3000	5,0=1T. - 1:2000	20,0=1Tr - 1:500
b.mit 2% Milchzucker	2,0=Lsg. 1:5000	2,0=Lsg. 1:5000	5,0=Lsg. 1:2000	10,0=L. 1:1000	10,0=L. 1:1000	20,0=L. 1:500	66,0=L. 1:150

Um die Brauchbarkeit seines Apparates zu ermitteln, unterwarf E. Philippe eine Reihe von Substanzen in genau abgewogenen Mengen der direkten Sublimation und ermittelte den Verlust in %.

Substanz	Angewandte Menge in g	Wiedergefundene Menge in g	Verlust %
Jod	0,1078	0,1024	5,01
	0,1440	0,1382	4,03
Salicylsäure	0,0100	0,0098	2,00
	0,0206	0,0200	2,92
	0,0308	0,0298	3,25
	0,0802	0,0800	0,25
	0,1014	0,1000	1,39
Benzoesäure	0,0100	0,0102	-
	0,0688	0,0682	0,88
	0,1068	0,1062	2,21
Hydrochinon	0,0978	0,0976	0,21
	0,1136	0,1114	1,94
Cumarin	0,0512	0,0500	2,35
	0,0700	0,0692	1,15
Vanillin	0,0592	0,0578	2,27
	0,0764	0,0722	5,50
Coffein	0,0504	0,0492	2,39
	0,0718	0,0684	4,74
	0,1012	0,0960	5,14
Saccharin	0,0272	0,0202	3,68
	0,1042	0,1016	2,50
Brenzkatechin	0,0502	0,0492	2,00
	0,1074	0,1074	-
Menthol	0,0376	0,0360	4,26
	0,1068	0,1050	1,69
α-Naphthol	0,0564	0,0544	3,55
	0,1030	0,1012	1,75
β-Naphthol	0,0302	0,0290	3,98
	0,1070	0,1042	2,62
Naphthalin	0,0514	0,0488	5,06
	0,1074	0,1040	3,17
Sulfonal	0,0560	0,0548	2,15
	0,1228	0,0996	3,12
Veronal	0,0548	0,0534	2,56
	0,1066	0,1046	1,97

Die Dauer der einzelnen Versuche hat den Zeitraum einer Stunde selten überschritten, war meist sogar wesentlich kürzer. Die Präparate waren bis drei Jahre alt und für ihre Reinheit kann nicht garantiert werden. R. Fischer machte auf seinem elektrischen Apparat folgende Versuche. Es wurden verschiedene Arten Blut und menschlicher Liquor mit genau gemessenen Mengen Veronal versetzt und ohne Vakuum und Kühlung eine halbe Stunde sublimiert.

Menge in ccm	Blut	Alter	zugesetztes Veronal	gefundenes in γ	Fehler in %
4	Rind	8 Tage	200	192	4
3	Rind	14 Tage	160	156	2,5
4	Rind	frisch	250	233	6
2	Rind	frisch	70	67	4,3
2	Katze	8 Tage	150	140	6,7
2	Katze	14 Tage	100	95	5
3	Mensch	frisch	130	124	4
4	"	14 Tage	250	240	4

Unter Alter wird die Zeit verstanden, die das Blut mit Phosphatlösung gemischt bei Zimmertemperatur gestanden hat.

Menge des Liquors	zugesetztes Veronal	gefundenes in γ	Fehler in %
5	150	145	3
8	200	190	5
5	150	143	4,8
10	300	295	4
6	200	195	2,5

Verwendet wurde nur menschlicher Liquor, der frisch oder nur wenige Tage alt war.

R. Fischer hat Kantharidin, das er Urin zugesetzt hat, mit dem Stufenrohr noch in einer Verdünnung von 1:300 000 nachweisen können. G. Klein und O. Werner konnten in ihrem Apparat von Oxalsäure und Bernsteinsäure 2 γ, von Äpfel-, Wein- und Zitronensäure 5 γ eben noch nachweisen. Bei Sublimation von 50 γ betrugen die Verluste von Oxal- und Bernsteinsäure 1 %, für Äpfel-, Wein- und Zitronensäure 2 %.

A. Janus untersuchte mit dem modifizierten Wärmegradienten von M. Behrens die Erfassungsgrenze von 31 Substanzen.

Sie verwendete dazu 10 bis 20 mg der Reinsubstanzen und erzielte Ausbeuten zwischen 70 bis 90 % bei einer Sublimationsdauer von durchschnittlich 5 bis 30 Minuten, wobei eine Höchsttemperatur von 180° C nicht überschritten wurde.

Sie stellt ihre Ergebnisse in folgender Tabelle zusammen.

Substanz	Präparation	Subl.-temp.° C	Subl.-dauer Min.	Ausbeute
Veronal	reine Subst.	180	15	83,7 %
Stadadorm	"	150	10	87,5 %
Nembutal	freie Säure	120	120	75,0 %
Dial	reine Subst.	170	10	84,1 %
Noctal	"	170	10	82,3 %
Luminal	"	170	60	73,5 %
Prominal	"	170	5	76,4 %
Evipan	"	140	10	78,5 %
Eunarcon	"	120	60	70,0 %
Pernocton	"	120	30	72,5 %
Phanodorm	"	160	10	70,3 %
Medomin	"	170	20	74,6 %
Dormovit	"	140	30	81,2 %
Secobarbital	freie Säure	120	10	72,2 %
Butabarbital	"	160	15	83,3 %
Thiogenal	"	160	10	
Inactin	"	150	10	87,6 %
Trapanal	"	150	10	87,5 %
Baytinal	"	150	5	86,1 %
Latibon	reine Subst.	180	30	82,5 %
Dibutil	"	150	30	72,0 %
Padisal	"	150	60	
Atosil	"	130	10	77,9 %
Megaphen	"	130	60	80,6 %
4-Aminoantipyrin	"	120	10	80,9 %
4-Oxyantipyrin	"	160	10	82,2 %
4-Acetaminoantipyrin	"	180	30	8,3 % (Rückst.) 83,3 %
Optalidon	Tablette	180	10	82,8 % (Rückst.) 12,3 %
Doroma	"	160	15	
Coffein	reine Subst.	200	10	16,6 % (Rückst.) 74,6 %
Harnstoff	"	125	60	68,7 % (Rückst.) 15,4 %

C. Kristalloptik

Da besonders in der toxikologischen Analyse häufig mit kleinsten Mengen gearbeitet werden muß, setzt sich in letzter Zeit die kristalloptische Untersuchung immer mehr durch, kann man doch mit ihrer Hilfe Gamma-Mengen einer Substanz nahezu ohne Verlust nach-

weisen und anschließend noch andere, z.B. chemische Reaktionen ausführen, wodurch in Zweifelsfällen die Diagnosesicherheit erheblich zunimmt.

Rein morphologische Beschreibungen und Mikrophotogramme finden sich schon bei A. Helwig. Diese Methode wurde in der Folgezeit jedoch immer wieder kritisiert. Besonders Behrens - Klay und L. Kofler wiesen daraufhin, daß bei der Sublimation weitgehende Unterschiede in der Kristallform erhalten werden, so daß der Form als alleiniges Diagnostikum kein Wert zukommt. So schreiben L. und A. Kofler, daß von 24 Mikrophotos bei R. Eder und W. Haas, und zwar Phanodorm, Sandoptal, Neuronal, Antipyrin, Pyramidon und Laktophenin so wenig Unterschiede zeigen, daß bei Vorliegen eines Sublimates auch der "Erfahrene kaum einen Anhaltspunkt für die Diagnose finden kann."

In ihrem Buch zeigen L. und A. Kofler auf Tafel X 12 Mikrophotographien mehrerer Opiumalkaloide; drei davon stellen Kristalle des Morphins dar. Bei einfacher mikroskopischer Betrachtung zeigt keines eine Ähnlichkeit mit dem anderen. Dagegen sind jedem dieser Morphinpräparate zwei bis vier Bilder von anderen Alkaloiden zum Verwechseln ähnlich.

Zum erstenmal hat W. Haas in größerem Umfang Arzneimittel kristalloptisch untersucht und ist der Meinung, daß bei einiger Übung diese Methoden nicht so schwer seien, wie in der Literatur allgemein angegeben werde, damit steht er allerdings im Gegensatz zu L. Kofler, der der Ansicht ist, daß das Verfahren für die allgemeine Anwendung zu schwierig sei, da selbst dem Mineralogen W. Haas in seinem Mikrophotogramm Modifikationen entgangen seien.

W. Haas führte folgende Untersuchungen durch:

I. Beobachtungen im gewöhnlichen Licht
   a) Habitus der Kristalle
   b) Größe der Kantenwinkel
   c) Spaltbarkeit
   d) Aggregatsform
   e) Ätzfiguren

II. Untersuchungen im polarisierten Licht
   1. im parallel polarisierten Licht
      a) Pleochroismus, tritt nur an gefärbten, anisotropen Körpern auf
      b) Messung der Lichtbrechung (Immersionsmethode)

c) Doppelbrechung
d) Auslöschung
e) Relative Werte der Schwingungsrichtungen

2. im konvergenten, polarisierten Licht
a) Einachsigkeit - Zweiachsigkeit
b) Bestimmung der Lage der Indikatrix zum Kristall
c) Optischer Charakter (+; -)
d) Dispersion
e) Messung des Achsenwinkels auf dem Universaldrehtisch nach Fedorow.

Auch Gg. Schmidt empfiehlt die kristalloptische Untersuchung der Mikrosublimate, glaubt aber, daß eine gründliche Einarbeitung in die Methode notwendig sei, soll sie zu einem fruchtbaren Diagnostikum werden. Dann jedoch kann sie überaus wertvoll sein und man kann mit der Bestimmung einer Anzahl der oben genannten Daten zu einer Identifizierung minimaler Mengen kommen.

1937 berichtet L. Kofler über seine Glaspulvermethode zur Bestimmung der Brechungsexponenten von Schmelzen mit Hilfe von Glasstäubchen. Dieses Verfahren kann ohne jede Vorkenntnis ausgeführt werden, ist jedoch mit einem relativ hohen Materialverbrauch behaftet. Die Skala besteht aus 16 Glaspulvern von 1,4339 - 1,8052 mit 0,002 Abstand.

In ihrem Buch "Mikromethoden zur Bestimmung organischer Substanzen" geben L. und A. Kofler eine große Sammlung auf diesem Wege gewonnener Daten an.

Der Einfluß der verschiedenen Faktoren auf die Bildung von Modifikationen.

R. Fischer berichtet: Die Entstehung von metastabilen Kristallen wird durch kurze Sublimationsdauer begünstigt, ebenso durch eine sorgfältig gereinigte Vorlage (keine Keime vorhanden). Bei längerer Sublimationsdauer bilden sich meist Kristalle der stabilen Modifikation. Mit Sicherheit werden Kristalle der stabilen Modifikation erhalten, wenn man vorher mit der Substanz impft.
A. Kofler erhielt vom Nipagin stabile Kristalle durch Sublimation bei Atmosphärendruck bei einem Abstand von 0,1 - 0,2 mm. Fast ausschließlich metastabile Kristalle erhielt sie bei einem Abstand von 1 - 2 mm und energischer Kühlung bei Atmosphärendruck.

R. Fischer und A. Kofler führen aus: bei Veronal glückt es selten, eine der drei Modifikationen willkürlich mit Sicherheit zu erhalten. Einmal erhielten Verfasser aus Liquor cerebrospinalis bei einer Vergiftung durch Vakuumsublimation fast ausschließlich die metastabile Form. Sie vermuten, daß geringe mitsublimierende Verunreinigungen in diesem Fall die Ausbildung metastabiler Kristalle begünstigt haben.

A. Kofler und A. Hauschild erhielten durch Sublimation drei Modifikationen des α -Follikelhormons. Durch Einhaltung gewisser Arbeitsbedingungen kann die Ausbildung der einen oder anderen Form begünstigt werden.

Vorwiegend rhombisch - metastabile Kristalle erhält man, wenn man bis 110° anheizt, dann das Deckglas auflegt und langsam erhitzt. Die rhombisch - stabile Modifikation, die am leichtesten entsteht, erhält man bei Temperaturen über 130° C. Kristalle der monoklin - metastabilen Modifikation erhält man durch vorheriges Impfen mit Kristallen dieser Art.

L. und A. Kofler erhielten vom kristallwasserfreien Morphin auf dem Mikroschmelzpunktapparat zwei Modifikationen. Für die Gewinnung der stabilen Modifikation erwies sich ein kleiner Abstand (Deckglassplitter) als vorteilhaft und Temperaturen unter 200° C.
Für die Gewinnung von metastabilen Kristallen war die Temperatur 205° - 210° C bei einem Abstand von 1 mm am günstigsten.

A. Kofler und R. Fischer berichten über drei Modifikationen des Luminals. Die stabile Modifikation (F = 174° C) erhielten sie bei einer Sublimationstemperatur von 135° - 145° C. 4 mm Abstand bei Atmosphärendruck. Die metastabile Modifikation I (F = 156° - 157° C) bei einer Temperatur von 150° - 160° C 1 - 3 mm Abstand und Atmosphärendruck. Die metastabile Modifikation II (F = 167° C) wurde erhalten wie Modifikation I, ist jedoch beständiger. Für beide Modifikationen lassen sich keine genauen Vorschriften angeben.

A. Kofler und R. Fischer weisen noch daraufhin, daß die Entstehung instabiler Modifikationen durch Verunreinigungen begünstigt wird, was bei toxikologischen Analysen immer der Fall ist.

Tabellarische Zusammenstellung kristalloptischer Daten von Arzneimitteln und Giften

A.	Substanz	Al.	I.	Ach.	O.	D.	n α	n β	n γ	a. I.	2 V	Schwingungsricht.	Kr.-Syst.	Bemerkungen
72	Acetanilid	gerade	1.-3.0.	zwei	pos.	-	1,519	1,622	-	-	88°	Längsricht.//n γ' Schmalricht.//n α'	rhomb.	
24	Acedicon	gerade										α längs n γ' //Längsricht.		Subl.-temp. 160-170° C
32	Adalin	gerade	2.-3.0.	zwei	-	-	1,522	-	1,606	-	-	n γ' //Längsricht. n α' senkrecht dazu	monoklin ?	
16	Adalin	gerade										γ längs		F = 119° C
23	Adalin	gerade										γ längs		
94	Adermin	schief ca.10°	bis weiß h.O.	zwei	pos.	v>s	-	-	-	-	-	n γ'der Längsricht. benachbart, n α' senkrecht dazu	triklin ?	
23	Allylbutylbarbitursäure (Profundol)	schief 2°										α und γ' längs		
32	Allylisopropylbarbiturs.	schief gerade	1.-3.0.	zwei	neg.	-	1,505	-	1,584	-	70°		monoklin	
17	Allylisopropylbarbiturs.	gerade												F = 133,5 - 134,5° metastab. Modifik.
17	Allylisoprop.-barbitursäure	schief												F = 138,5 - 140,5° stabile Modifikation
23	Allylphenylbarbitursäure	gerade										α längs		
32	Alypin	sym.	1.-3.0.	zwei	neg.	-	-	1,602	-	n α' 1.509	-	längere Diagon.//n α' kürzere "//n γ'	monoklin	
94	p-Aminobenzoesäure	gerade	b.-weiß h.O.	zwei	-	-	-	1,523	-				monoklin	
94	Amylcain	gerade	1.Ord.	zwei	-	-	1,510	1,582	> 1,655	-	-	n γ' längs n α' quer	-	3 Mod. Bei der Subl. nur stab. Form erhalten
23	Amytal	gerade								-	-	γ längs		2 Modifikationen
32	Anaesthesin	gerade	weiß h.Ord.	zwei	-	-	~1,52	-	> 1,74	-	-	n α' in Schmalricht. n γ' in Längsricht.	-	leicht löslich in Immersionsöl
94	Anaesthesin	gerade	weiß h.Ord.	zwei	-	-	1,566	-	> 1,74	-	-	n γ' längs n α' quer	orthorhom.	α-Monobromnaphthalin u. Paraffinöl brauchbar
94	Aneurin	kein Sublimat erhalten												
32	Antipyrin	gerade schief	1.-3.0.	zwei	neg.		-	-	» 1,54	>1,54	56°	n γ' in Längsricht. n α' senkrecht dazu	monoklin	2 Mod. rhomb. monokl. (unterkühlt)
10	Apomorphin HCl	nicht geeignet												
10	Arecolin HBr	opt. nicht bestimmt												
26	Aspirin						1,551 1,573		1,652					
61	Atophan	schief	-	zwei									triklin	metastab. Mod.
61	Atophan	gerade		zwei	neg.							α' längs	rhombisch	stabile Mod.
10	Atropin	gerade	teil nach C , teils nach a entwickelt											Aggregate feinster Nädelchen

A.	Substanz	Al.	I.	Ach.	O.	D.	n α	n β	n γ	a.I.	2 V	Schwingungsricht.	Kr.-Syst.	Bemerkungen
69	Benzidin	5 Modifikationen, durch Sublimation entstanden Mod. 1 F = 129° C und Mod. 2 F = 125° C												
69	Benzil	3 " , " " " nur die stabile Form												
15	Benzoesäure	gerade												
20														
94	Biotin	nicht geeignet, zu kleine Kristalle												
26	Bourbonal						1,434							anisotrop F = 77,5° C
32	Bromural	gerade	1.-2.0.	zwei	neg.	-	-	1,520	1,581	-	50°	n γ' in Längsricht. n α' in Schmalricht.	rhombisch	
16	Bromural	gerade										γ längs		F = 147° C
23	Bromural	gerade										γ längs		
10	Brucin	gerade												c = Ĉ , keine Achsenbilder
67	Cantharidin					stark	1,509	1,542	1,579			γ' längs od. α' längs α' quer γ' quer		α = 123°
10	Cantharidin				pos.									(c= Ĉ) Ĉ = 1 Bisektrix
10	Chinidin	gerade		ein?										(c = Ĉ) nur Aggregate
10	Chinin	wegen der Feinheit opt. nicht bestimmbar												
20	o-chlorbenzoesäure	gerade												
20	p-chlorbenzoesäure	gerade												
64	Cholesterin	gerade			pos.		1,519			γ' 1,529	kl.	α längs γ' quer	rhombisch	als Sublimat wasserfrei bei 105 - 115°, 11 mm Hg
10	Cinchonidin	gerade erst nach Wochen kristallinisch												keine Achsenbilder
10	Cinchonin	gerade												(c = a)
10	Cocain	gerade		ein									tetragonal oder hexagonal	(c = a)
66	Codein	gerade			pos.	ϱ > v	~1,616	~1,622	~1,645		77°		rhombisch	
10	Codein	gerade			-	parallel der prismatischen Zone liegt a								1. Modifikation
10	Codein	gerade			-	" "			"	"	"	Ĉ		2. Modifikation
10	Coniin HBr	wegen der Feinheit opt. nicht bestimmbar												
53	Cumarin	gerade			pos.	ϱ > v					80°		rhombisch	stab.Modifik.F = 67°
53	Cumarin	gerade	1.-2.0.		neg.						kl.	γ' quer	monoklin	metastab. " F = 64°
94	Cycloform	gerade	weiß h.Ord.	zwei	neg.		-	1,559	-	n γ' >1,74		n γ' längs n α' quer	monoklin	
32	Dial	symm. schief	2.-3.0	zwei	neutral		1,516	-	-	n β' 1.584	90°	längere Diag. // n γ' kürzere " // n α'	monoklin	
16	Dial	symm. schief										γ längs		F = 171° C
23	Dial	schief symm.										γ längs		

A.	Substanz	Al.	I.	Ach.	O.	D.	n α	n β	n γ	a. I.	2 V	Schwingungsricht.	Kr.-Syst.	Bemerkungen
24	Dicodid	gerade										α längs		Subl.-temp.130°-140° C
24	Dilaudid	-										α längs		" " 170° C
16	Diogenal	gerade										α längs		F = 124° C
23	Diogenal	gerade										α längs		
23	Dormin	gerade										γ längs		2 Modifikationen
23	Dormovit	gerade										γ längs		
32	Dulzin	gerade	1.Ord.	zwei	pos.	-	1,585	1,589	-		46°	n γ' in Schmalricht. n α' in Längsricht.	rhombisch	
23	Eldoral	schief 24°										γ längs		2 Modifikationen
32	Eucain	gerade	1.-3.O.	zwei	neg.			1,605		n α' 1,505	28°	n α' in Längsricht. n γ' senkrecht dazu	monoklin	
24	Eucodal	gerade										γ längs		Subl.-temp.140-150° C
23	Eunarcon	gerade										γ längs		
23	Evipan	gerade										γ längs		
52	α -Follikel-hormon	gerade	2.-3.O u.höh.		neg.		1,594	1,628	1,647		73°		rhombisch	metastab.Modifikation
52	α -Follikel-hormon	schief			neg.		1,520	1,642	1,690		60°		monoklin	" "
52	α -Follikel-hormon	gerade	bis weiß h.Ord.		neg.		1,512	1,619	1,692		73°		rhombisch	stabile Modifikation
63	Fumarsäure	schief 23°		zwei			α' 1,566		γ' >1,74		groß	γ längs		
24	Heroin	gerade										γ längs		Subl.-temp.140-145° C
26	Hexamethylen-tetramin						1,59							" " 70° C
32	Holocain	schief symm.	1.-2.O.	zwei	pos.		1,52	1,602			80°		monoklin	Reinsubstanz
10	Homatropin	amorphe Tröpfchen												
10	Hydrastin	gerade												
10	Hyoscyamin			ein	pos.								tetragonal	isotrope Tafeln
23	Idobutal	gerade										γ längs		
94	Inosit	nicht geeignet, zu kleine Kristalle												
94	Intracain	gerade	weiß h.Ord.	zwei	neg.		α' 1,53		γ' 1,61			n γ' längs n α' quer		
23	Ipral	gerade schief 5°-13°										α und γ längs		
32	Isopral	gerade	1.-3.O.	zwei	neg.						74°	n γ' in Längsricht. n α' in Schmalricht.	monoklin?	
54	Koffein	gerade		ein	neg.		1,446		~1,70			α längs	hexagonal	krist.-wasserfrei

A.	Substanz	Al.	I.	Ach.	O.	D.	n α	n β	n γ	a. I.	2 V	Schwingungsricht.	Kr.-Syst.	Bemerkungen
54	Koffein	gerade schief 32°			neg.		1,421	1,661	1,689		35°		monoklin	krist.-wasserhaltig haltig aus Lösung kristallisiert
10	Koffein	gerade			neg.	(Achse der größten Elastizität in Längsrichtung (c = Ĉ)							2 Modifikationen	
94	Laktoflavin B_2	nicht geeignet												
32	Laktophenin	gerade symm.	1.Ord.	zwei	pos.		1,491	1,536	-		54°	n γ' in Längsricht. n α' senkrecht dazu	rhombisch od. monoklin	
67	Laktophenin	gerade schief 8°	weiß h. Ord.	zwei	pos.		1,492	1,532	>1,70	β' 1,535		α' quer γ' längs		∠ 104° an der Spitze
94	Larocain	unregelmäßig	1.-2.O.	zwei								n γ' längs n α' quer	orthorhomb.	
32	Luminal	gerade	1.Ord.	zwei	neg.		1,566	-	1,612			n α' in Längsricht. n γ in Schmalricht.	rhombisch?	
16	Luminal	gerade										α längs		F = 171° C
23	Luminal	gerade schief 5°										α längs		3 Modifikationen
55	Luminal	gerade schief 5°	1.Ord.		neg?		1,561	1,620					monoklin?	stab. Modifikation
55	Luminal	gerade schief 3°			neg.		1,563	1,594	1,610		mittel		monoklin?	metastab.Modifikation I
55	Luminal	gerade	niedrig		pos.	ϱ>v	α' 1,595	1,607	1,637		mittel		monoklin	metastab.Modifikation II
94	Monocain	schief	1.-2.O	zwei	pos.		1,518	1,608	>1,74			n γ'der Schmalseite n α'der Längsseite	benachbart benachbart	
10	Morphin	gerade												(c - Ĉ)
65	Morphin	gerade	1. Ord.		pos.	ϱ>v	1,653	1,657	1,671		56°	γ längs	rhombisch	stab.Mod.) kristallwasserfrei
65	Morphin	gerade			neg.		1,573	1,625	1,630		32°		rhombisch	metast.") kristallwasserfrei
	Eine 3. Modifikation erhält man durch Fällung, sie ist kristallwasserhaltig													
10	Narcotin	gerade												(c = 𝔞)
66	Narcotin		bis weiß h. Ord.		neg.	ϱ<v	1,525	~1,687	~1,697		22°		rhombisch	
32	Neuronal	schief gerade	1.-2.O.	zwei	pos.		1,516		1,583		64°	n α' in Längsricht. n γ'in Schmalricht.	monoklin	
16	Neuronal	gerade										α längs		F = 61° C
94	Nicotinsäureamid	schief 23°	b. weiß h. Ord.	zwei	neg.		1,47		>1,74			n α' in Längsricht. n γ' senkrecht dazu	monoklin	stab.Modifikation
94	Nicotinsäureamid	gerade	1.-2.O.				n α' 1,567		n γ' 1,66			n γ' längs n α' quer		instab.Modifikation

A.	Substanz	Al.	I.	Ach.	O.	D.	n α	n β	n γ	a. I.	2 V	Schwingungsricht.	Kr.-Syst.	Bemerkungen
58	Nipagin I	schief	31°											stab. Modifikation Winkel α 66 1/2°, β 50 1/2°
58	Nipagin II	gerade			pos.									instab. Modifikation 4 Außenwinkel ≈ 44°
15 u. 20	Nipagin	gerade												metastab. Mod.
15 u. 20	Nipagin	schief												stab. Mod.
15 u. 20	Nipasol	gerade												
16	Nirvanol-Acetyl	gerade										α längs		F = 176° C
16	Nirvanol	gerade												F = 199° C
32	Nirvanol	gerade	1.-4.O.	zwei	neg.		1,63-1,645	1,63-1,645			62°	verschieden		im Immersionsöl löslich
23	Nirvanol	gerade												
16	Noctal	gerade symm.										γ längs		F = 178° C
23	Noctal	gerade										γ längs		
102	Novocain	nicht kristallinisch erhalten												
16	Novonal	gerade										γ längs		F = 73° C
16	Numal	schief										γ längs		stab. Mod. F = 138,5-140,5°
16	Numal	gerade												inst. Mod. F = 133,5-134,5°
23	Numal	schief gerade										γ längs		
32	Orthoform	gerade	1.-3.0.	ein	neg.		1,598		1,657			n γ' // Schmalricht. n α' in Längsricht.	tetragonal	
51	Orthoform	gerade		ein	neg.		1,622		1,657-1,658	1,598			tetragonal	
15 u. 20	p-oxybenzoesre. äthylester	gerade												
69	8-Oxychinolin	4 Mod. durch Subl. entstanden Mod. I F = 73,5° und Mod. II F = 65° C												
94	Pantocain	schief 8 1/2°	1.-2.0.				n α' 1,575		n γ' 1,690			n α' der Längsricht. benachbart n γ' senkrecht dazu	triklin	
10	Papaverin	wenig charakteristisch, nicht bestimmt												
66	Papaverin	gerade	1.-3.0. u. höh.		pos.		1,634	1,68	> 1,74		87°		rhombisch	

A.	Substanz	Al.	I.	Ach.	O.	D.	n α	n β	n γ	a. I.	2 V	Schwingungsricht.	Kr.-Syst.	Bemerkungen
23	Pentobarbital	gerade schief 32°										α u. γ längs		
16	Pernocton R 296	gerade										γ längs		F = 130 - 132° C
23	Pernocton R 296	gerade										γ längs		
32	Phanodorm	gerade symm.	1.-2.O.	zwei	pos.		1,526		1,620	n β' 1,552	68°	nα'⊥ Längsricht. nγ'//Längsricht.	monoklin	
16	Phanodorm	gerade symm.										γ längs		F = 171° C
23	Phanodorm	gerade										γ längs		
32	Phenacetin	schief	1.-2.O.	zwei	pos.	v>ϱ		1,574		n α' 1,521	63°	nγ' in Längsricht. nα' in Schmalricht.	monoklin	
26	Phenacetin						1,523	1,532	1,57-1,587					Subl.-temp. 115-120° C
19	Phenacetin	schief 17° gerade			pos.		α' 1,520	1,574	γ' 1,602			α' längs von den schief auslösch. Kristallen	monoklin	stab. Mod.
19	Phenacetin	schief 7° gerade		zwei	neg.		1,473	1,627	> 1,70		70°	α längs von den schief auslösch. γ längs	monoklin	metastab. Mod.
26	Phenolphthalein						1,648		1,663					Subl.-temp.190-200° C
56	2-Phenylchinolin 4-karbonsre.	keine Angaben												3 Modifikationen
10	Physostigmin	zu kleine Krist., nicht bestimmbar												
10	Pilocarpin HCl	nicht geeignet												
10	Piperin	schief gerade	36-37°										monoklin	keine Achsenbilder
29	Prominal	gerade symm.										α längs		
94	Propäsin	gerade	weiß h. Ord.	zwei				1,591	> 1,74			nγ'längs nα'quer	monoklin	
16	Proponal	schief										γ längs		F = 145° C
29	Proponal	schief										γ längs		
32	Pyramidon	gerade	1.-2.O.	zwei	neg.		1,549		» 1,54			nα'in Schmalricht. nγ'in Längsricht.	rhombisch?	leicht löslich in Immersionsöl
26	Pyramidon						1,514		1,64					Subl.-temp. 80-90° C
50	Pyramidon	gerade			neg.								rhombisch?	
23	Rutonal	gerade symm.										γ längs		2 Modifikationen
32	Saccharin	gerade	weiß h. Ord.	zwei	neg.	ϱ>v		1,671			88°	nγ'in Schmalricht. nα'in Längsricht.	monoklin	
100	Saccharin	schräg 16°										α längs		neg.und pos.Doppelt-brechung

A.	Substanz	Al.	I.	Ach.	O.	D.	n α	n β	n γ	a. I.	2 V	Schwingungsricht.	Kr.-Syst.	Bemerkungen
15 u. 20	Saccharin	gerade												
15 u. 20	Salicylsäure	schief												
32	Sandoptal	gerade	1.-3.O.	zwei			1,516		1,581			n α' in Schmalricht. n γ' in Längsricht.	monokl. o. rhombisch	
16	Sandoptal	gerade										α längs		F = 139° C
23	Sandoptal	gerade										γ längs		
26	Santonin						1,592		1,639	1,589				Subl.-temp. 120-130° C
94	Scuroform	gerade	bis weiß h. Ord.	zwei	pos.			1,549				n γ' längs n α' quer	monoklin	
16	Sedormid	gerade										γ längs		F = 193° C
23	Sedormid	gerade										γ längs		
10	Solanin	schräg												(c = α) Achse der kleinst.Elastizität in Längsricht.
16	Soneryl	gerade schief										γ längs		F = 125°
10	Strychnin	gerade											rhombisch	(c = C)
16	Sulfonal	meist symm.												F = 126° C
23	Sulfonal	meist symm.												
94	Surfacain	gerade	grau 1. Ord.	zwei	pos.		1,550	1,621				n α' längs n γ' längs	ortho-rhombisch	
10	Thebain													(c = C) nirgends isotrop 2 Achsenbilder
66	Thebain	gerade			pos.	ϱ < v	~1,62	~1,63	~1,68		50°		rhombisch	löslich in Immers.-öl
54	Theobromin	schief 52° symm.			neg.	ϱ < v	1,435	> 1,74	» 1,74		30°	γ // der längeren Kante	monoklin	
10	Theobromin	gerade												
16	Trional	vorwiegend symm.												F = 76°
23	Trional	meist symm.												
26	Vanillin						1,555							anisotrop F=80-82° Subl.-temp. 59-62°
101	Vanillin	gerade										γ längs		

A.	Substanz	Al.	I.	Ach.	O.	D.	n α	n β	n γ	ν. I	2 V	Schwingungsricht.	Kr.-Syst.	Bemerkungen
50	Veramon	schief 43°	höh. I.-farben		neg.	ϱ > ν					klein		monoklin	Zersetzung im Immersionsöl
32	Veronal	gerade schief	2.-3.0.	zwei	neg.		1,463	1,550	1,576		36°	n γ' in Längsricht. n α' senkrecht dazu	monoklin	
26	Veronal						1,463	1,552	1,577					Subl.-temp.105-130°
23	Veronal	gerade schief										α und γ längs		3 Modifikationen
16	Veronal	gerade schief										α und γ längs		F = 191°
18	Veronal	gerade	2.-3.0. u.höher	ein	pos.		1,526		1,570			γ längs α quer	trigonal	stab.Modifikation
18	Veronal	gerade	hoch w.h.0.	ein	neg.		1,437	1,558	1,580				monoklin	metastab.Modifikation
18	Veronal	symm. schief			neg.		α' 1,473		γ' 1,573				triklin	nicht einheitlich
94	Vitamin C	keine kristallinen Sublimate												
94	Vitamin D	kein Sublimat												
94	Vitamin K	gerade schief	1.-2.0.				n α' 1,47		n γ' > 1,74			n α' der Längsricht. n γ' quer	benach-bart	
16	Voluntal	gerade										γ längs		F = 64°
94	Xylocain	gerade	1.-2.0.	ein? zwei	neg.		1,491		> 1,70			n α' längs n γ' quer	ortho-rhombisch?	
10	Yohimbin	nur amorphe Tröpfchen												
15 u. 20	Zimtsäure	gerade												

Erklärung der in der Tabelle erscheinenden Abkürzungen.

A	Autor
Substanz	Substanz
Al.	Auslöschung
I.	Interferenzfarben
Ach.	Einachsigkeit, Zweiachsigkeit
O.	Optischer Charakter
D.	Dispersion
nα)	
nβ)	Brechungsindices
nγ)	
a.I.	andere Indices
2 V	Achsenwinkel
Schwingungsricht	Schwingungsrichtungen
Kr.-Syst.	Kristallsystem
1.-3.O.	1. - 3. Ordnung
weiß h.O.	weiß höherer Ordnung
ein.	einachsig
zwei.	zweiachsig
symm.	symmetrisch
pos.	positiv
neg.	negativ

Diskussion

Die Sublimation hat in den letzten Jahrzehnten in der Laborpraxis einen festen Platz eingenommen. Besonders für die toxikologische Analyse erscheint uns die Mikrosublimation als elegante Methode, um aus biologischem Material in relativ kurzer Zeit Arzneimittel und Gifte zu isolieren.

Wegen der Verunreinigung mit ebenfalls sublimierbaren Substanzen und der Möglichkeit des Vorhandenseins von Gemischen der Arzneisubstanzen und Gifte wird in zunehmendem Maße Fraktionierung angestrebt. Diese ist bei normalem Luftdruck verhältnismäßig einfach, z.B. auf dem Mikroschmelzpunktapparat von Kofler, durchzuführen, indem man bei steigender Temperatur die einzelnen Fraktionen auf verschiedenen Deckgläsern auffängt. Wesentlich umständlicher ist dieses Verfahren jedoch bei Anwendung von vermindertem Druck, da das Wechseln der Deckgläschen jeweils den Abbau des Vakuums notwendig macht. Im Erlanger Institut für gerichtliche Medizin wurde deshalb ein Sublimationsgerät entwickelt, das auf dem Wärmegradienten von M. Behrens basiert und mit dem eine Fraktionierung bei vermindertem Druck in einem Arbeitsgang möglich ist.

Aufgrund der unterschiedlichen Verdampfungs- und Kondensationstemperaturen der Substanzen schlagen sich diese als getrennte Sublimationszonen in verschiedener Höhe des Rohres nieder.

Da der Apparat ganz aus Glas angefertigt ist, kann die Sublimation dauernd beobachtet und zu einem günstigen Zeitpunkt unterbrochen werden.

Auch die Wiedergewinnung der Sublimate, die in den herkömmlichen Apparaten manchmal recht schwierig, zum Teil nur durch Herauslösen des Sublimates möglich ist, wurde von G. Schmidt durch Einführen einer hitzebeständigen Kunststoff-Folie in das Sublimationsrohr in einfacher Weise gelöst.

Die Sublimate können mit der Folie quantitativ aus dem Rohr entfernt werden, die einzelnen Fraktionen leicht herausgeschnitten und, da sie in den meisten Fällen in kristalliner Form vorliegen, sofort kristalloptisch untersucht werden.

Die Erfassungsgrenze von Substanzen mit Hilfe der Sublimation wird bei den einzelnen Autoren verschieden angegeben, sie sind sich jedoch darin einig, daß von minimalen Mengen noch gut definierbare Sublimate erhalten werden.

So konnte R. Eder von 1/100 mg Strychnin und Morphin charakteristische Sublimate erhalten. R. Kempf hat aus prähistorischen Wollstoffen 1/1000 Gamma Indigo durch Sublimation gefunden!
G. Schmidt und A. Janus konnten im Erlanger Institut für gerichtliche Medizin 10 Gamma Veronal in einer NaCl-Verreibung auf der Folie als mikroskopisch erkennbare Substanzzone wiederfinden.

Bei Angaben über die prozentuale Ausbeute bei der Sublimation muß auf die Ausgangsmenge Rücksicht genommen werden, da sonst irreführende Resultate erzielt werden. Da bei großem und kleinem Ansatz der etwa gleiche apparatgebundene Verlust eintritt, erscheinen die Ausbeuten bei kleiner Einwaage prozentual schlechter.

A. Janus ermittelte die Ausbeute bei 31 Substanzen mit dem Apparat von G. Schmidt. Sie lag bei 70 - 90 % bei einer Einwaage von 10 - 20 Milligramm und einer Sublimationsdauer von 5 - 30 Minuten.

In neuerer Zeit wird die von E. Sommaruga 1879 in die analytische Praxis eingeführte Sublimation bei vermindertem Druck in den Vordergrund gerückt. Bei Anwendung von Vakuum wird die Sublimationsdauer herabgesetzt und die Steigfähigkeit der Dämpfe erleichtert. Man kann die Sublimationstemperatur vermindern und so Substanzen sublimieren, die sich bei normalem Druck wegen der notwendigen höheren Temperaturen zersetzen würden.

Auch die Ausbeute des Sublimates steigt mit zunehmender Vervollständigung des Vakuums. F. Thoma machte z.B. folgenden Versuch: er sublimierte 0,5 g Benzoesäure ½ Stunde bei verschiedenem Druck und kam zu nachfolgendem Ergebnis:

Druck	Ausbeute
760 mm Hg	0,092 g
100 mm Hg	0,085 g
30 mm Hg	0,156 g
12 mm Hg	0,216 g

Da bei der Sublimation die Substanzen meist kristallin erhalten werden, ist es naheliegend, die Identifizierung auf kristalloptischem Wege vorzunehmen, da mit dieser Methode minimale Mengen (meist wenige Gamma) eines Stoffes praktisch verlustlos zu bestimmen sind. Nach Ernst (zit. nach G. Schmidt) kann ein Einzelkristall von 30 Mikron Kantenlänge kristalloptisch bestimmbar sein. G. Schmidt fordert dazu eine gründliche Einarbeitung in die Methode, um sich vor Fehlurteilen zu schützen, wie sie bisweilen in der Literatur

noch vorkommen. Es sollen möglichst viele Bestimmungsstücke ermittelt werden, um eine große Sicherheit bei der Diagnostik zu erhalten. Dann jedoch ist die Kristalloptik, besonders für die Toxikologie, eine wertvolle Methode, da sie einwandfrei Identifizierung bei sehr geringem Materialverbrauch und raschem Arbeiten gestattet.

Bei der Identifizierung der Sublimate von Arzneimitteln und Giften muß man beachten, daß sich manche Substanzen bei der Sublimation zersetzen. So erhält schon J. Volhard aus Furfurol Brenzschleimsäure. G. Schmidt erhielt in neuerer Zeit bei der Sublimation von Harnstoff Biuret und Ammoniumcyanat. Kennt man jedoch diese Zersetzungsprodukte, so kann man sie zur Identifizierung der Muttersubstanz heranziehen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde zusammenfassend über die Sublimation - eine Methode, um besonders in der forensischen Toxikologie Substanzen zu trennen und in kristalliner Form zu erhalten - insbesondere die historische Entwicklung der Sublimationstechnik von ihrer Einführung in die mikrochemische Analyse im Jahre 1863 durch A. Helwig bis zur Gegenwart, berichtet. Eine Anzahl von Sublimationsapparaten wurde im Bild wiedergegeben.

An einigen Beispielen wurde die außerordentlich geringe Erfassungsgrenze der Substanzen mit Hilfe der Sublimation, in einem Fall bei R. Kempf 1/1000 Gamma Indigo, und die Ausbeute bei der Sublimation, meist 70 - 90 %, aufgezeigt.

Ferner wurde kurz auf die kristalloptische Identifizierung der Sublimate eingegangen, die unmittelbar anschließend an die sublimatorische Reinigung und Trennung vorgenommen werden kann und wegen der sehr geringen Erfassungsgrenze (meist wenige Gamma) und des nahezu verlustlosen Arbeitens für die forensische Toxikologie von großer Bedeutung ist.

Die an den Schluß gestellte Tabelle enthält kristalloptische Daten der in der Literatur bisher durch Sublimation dargestellten und für die Toxikologie wichtigen Substanzen für vergleichende analytische Zwecke.

Die Literatur fand bis zum Jahre 1957 Berücksichtigung.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen,
Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig und Herrn Priv.-Doz. Dr. Gg. Schmidt für die Überlassung des Themas und für die vielfältigen Anregungen zu danken.

Herrn Präparator O. Opitz danke ich für die Anfertigung der Bilder.

Literaturverzeichnis

1. Behrens, H.: Anleitung zur mikrochemischen Analyse
Hamburg, Leipzig 1895

2. Behrens, M. und Fischer, A.: Zerlegung von Stoffgemischen und Identifizierung von chemischen Substanzen durch Verdampfen und Kondensieren in einem Wärmegradienten.
Die Naturwissenschaft. 41 1. Heft S.13 (1954)

3. Behrens-Kley: Organische mikrochemische Analyse
2. Auflage 1922

4. Bowden, S.T.: Ein Laboratoriumssublimationsapparat
J. sci. instruments 13 S. 97-98 (1936)

5. Blyth, A. Wynter: The temperatures at which some of the alkaloids, etc. sublime, as determined by an improved method.
Journ. of the chemical society 23 S. 313 (1878)

6. Büchi, J. und Perlia, X.: Vakuummikrosublimate einiger Lokalanaesth-etica und ihre Identifizierung
Pharmac. Acta Helvetiae 27 S.334-349 (1952)

7. Büchi, J. und Perlia, X.: Beiträge zum Nachweis therapeutisch wichtiger Barbiturate
Pharmac. Acta Helvetiae 29 S. 183 (1954)

8. Diepolder, E.: Sublimationsapparat
Chem. Ztg. 35 S. 4 (1911)

9. Dieterle, H. und Holländer, B.: Sublimationsapparat mit Kühlung für Sublimation im Hochvakuum
Arch. d. Pharm. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 37 S. 118-119 (1927)

10. Eder, Robert: Über die Mikrosublimation von Alkaloiden im luftverdünnten Raum
Dissertation Zürich (1912)

11. Eder, R. und Haas, W.: Über Vakuumsublimation synthetischer Arzneistoffe
Mikrochemie - Emich Festschrift S. 43-82 (1930)

12. Fischer, R.: Nachweis kleinster Mengen von Veronal im Blut und Harn
Pharm. Monatshefte 8 S. 195-197 (1927)

13. Fischer, R.: Zum Nachweis des Kantharidins
Arch.d.Pharm. u.Ber.Dtsch. Pharm. Ges. 267 S. 31-35 (1929)

14. Fischer, R. und Stauder, Fritz: Der mikrochemische Nachweis der p-oxy-benzoesäure in Lebensmitteln und Arzneimitteln
Mikrochemie 8 S. 330 - 336 (1930)

15. Fischer, R. und Stauder, F.: Zum Nachweis von Benzoesäure, Salicylsäure, Zimtsäure, Saccharin und Estern der p-oxybenzoesäure im Wein
Ztschr. f.Unters.d.Lebensmittel 62 S. 658-666 (1931)

16. Fischer, R.: Zum mikrochemischen Nachweis der gebräuchlichsten Schlafmittel
Mikrochemie 10 S. 409-429 (1932)

17. Fischer, R.: Über den Polymorphismus der Allylisopropyl-barbitursäure
Arch. d. Pharm. u.Ber.Dtsch. Pharm. Ges. 270 S. 149-152 (1932)

18. Fischer, R. und Kofler, A.: Über den Polymorphismus des Veronals
Arch.d.Pharm. u. Ber.Dtsch. Pharm. Ges. 270 S. 207 (1932)

19. Fischer, R. und Kofler, A.: Über den Dimorphismus des Phenacetins
Arch.d.Pharm. u. Ber.Dtsch. Pharm. Ges. 270 S. 433-435 (1932)

20. Fischer, R.: Zum Nachweis organischer Konservierungsmittel und künstlicher Süßstoffe in Lebensmitteln
Ztschr. f.Unters.d.Lebensmittel 67 S. 161-172 (1934)

21. Fischer, R.: Apparate und Methoden der Mikrosublimation
Mikrochemie 15 S. 247-270 (1934)

22. Fischer, R.: Eine Mikrobestimmung von Veronal im Blut und Liquor
Mikrochemie 26 S. 255-263 (1939)

23. Fischer, R.: Der Toxikologische Nachweis von Schlafmitteln
Arch.d. Pharm. u.Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 277 S. 305-321 (1939)

24. Fischer, R. und Chalupa, L.: Zum Nachweis narkotisch wirkender Substanzen in biologischem Material
Mikrochemie 34 S. 257-268 (1948/49)

25. Frank, L.: Praktische Anwendung der Sublimation
Ztschr. f.Unters.d.Nahr.u.Genußmittel 6 S. 880-882 (1903)

26. Fuchs, L. und Mayrhofer, A.: Über Anwendungsmöglichkeiten verschiedener qualitativer Mikromethoden für die pharmazeutische (toxikologische) Analyse
Mikrochemie, Pregl.-Festschrift S.106-126(1929)

27. Gettler, A.O., Umberger, Ch.J., Goldbaum, L.: Fraktional Sublimation on a Removable Transparent Film.
Analytical Chemistry 22 S. 600-603 (1950)

28. Goldbach, H.J. u. Opfer-Schaum,R.: Schnellverfahren zum toxikologischen Nachweis einiger Analgetica und Sedativa
Die Pharmazie 4 S. 379-380 (1949)

29. Goldbach, H.J. u. Opfer-Schaum, R.: Schnellverfahren zum toxikologischen Nachweis von Barbitalen
Klinische Wochenschrift 27 S. 706-707 (1949)

30. Guy, W.A.: On the Sublimation of the Alkaloids
Pharmaceutical Journal und Transactions. 2. Serie Band 8 S. 718 (1866-67) und Band 9 S. 10, 58, 106, 195 (1867-68)

31. Guy, W.A.: On the melting and subliming temperatures of the principal poisons, organic and inorganic
Pharmaceutical Journal and Transactions 2. Serie Band 9 S. 370 (1867-68)

32. Haas, Willy: Über Vakuummikrosublimation synthetischer Arzneistoffe und Identifizierung der Sublimate auf kristalloptischem Wege Dissertation ETH. Zürich (1930)

33. Haas, Willy: Kristalloptische Untersuchungen von Mikrosublimaten synthetischer Arzneistoffe Mikrochemie Emich-Festschrift (1930) S.83-119

34. Hausmann,Werner: Apparatus for Fractional Sublimation at normal or Reduced Pressures Analytical Chemistry 26 S. 619-620 (1954)

35. Heiduschka, A. u. Meissner, N.J.: Beiträge zur Mikrochemie der Alkaloide Archiv der Pharmazie 261 S. 102-117 (1923)

36. Helwig, A.: Die Sublimation der Alkaloide und ihre mikroskopische Verwertung für die differentielle Diagnose derselben Ztschr. f.analyt. Chemie 3 S. 43-58 (1864)

37. Helwig, A.: Das Mikroskop in der Toxikologie Ztschr. f.analyt. Chemie 3 S. 58-64 (1864)

38. Helwig, A.: Das Mikroskop in der Toxikologie Mainz (1865)

39. Hilgendorff,G.: zit. nach Kempf, R. in Houben - Weyl Methoden der org. Chemie 3. Auflage I. Band S. 686 (1925)

40. Hurka, W.: Notiz zur fraktionierten Mikrosublimation Mikrochemie 30 S. 193-194 (1942)

41. Janus, A.: Vakuumsublimation mit dem Wärmegradienten von M. Behrens. Diss. Erlangen (1956)

42. Karrer, P. und Rosenberg, I.O.: zit. nach Kempf in Houben Methoden der org. Chemie 3. Auflage I. Band S. 707 (1925)

43 Keeser, E. u.I.: Die Bedeutung der Sublimation für die Erforschung pharmakologischer Fragen Arch.f.exper. Path. u.Pharm. 147 S. 360-365 (1929)

44. Kempf, R.: Ein Apparat für Sublimation im Vakuum Chemiker-Zeitung 30 S. 1250 (1906)

45. Kempf, R.: Praktische Studien über Vakuum-Sublimation Journ.f.prakt.Chemie 78 S. 201-259 (1908)

46. Kempf, R.: Über ein neues Verfahren der Mikrosublimation Ztschr.f.analyt.Chemie 62 S. 284-293 (1923)

47. Kempf, R.: Sublimation in Houben "Methoden der oranischen Chemie" 3. Auflage I. Band S. 663-707 (1925)

48. Klein, G. und Werner, O.: Der mikro- und histochemische Nachweis von freier und gebundener Oxalsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure und Zitronensäure Ztschr.f.physiolog. Chemie 143 S. 141-153 (1925)

49. Klein, G. und Linser, H.: Zur Charakteristik und Analytik der Aldehydmethonverbindungen Mikrochemie Pregl-Festschrift S.204-234 (1929)

50. Kofler, A. und Fischer, R.: Untersuchungen über die Molekülverbindung im Veramon
Arch.d.Pharm. u.Ber.Dtsch.Pharm.Ges. 270 S. 441-449 (1932)

51. Kofler, A. und Mayrhofer, A.: Über verschiedene Kristallisationsformen des Orthoforms
Mikrochemie 10 S. 460-466 (1932)

52. Kofler, A. und Hauschild, A.: Über die Polymorphie des Follikelhormons
Mikrochemie 15 S. 55-66 (1934)

53. Kofler, A. und Geyr, J.: Zum Mikrochemischen Nachweis des Cumarins
Mikrochemie 15 S. 67-73 (1934)

54. Kofler, A.: Zum mikrochemischen Nachweis des Koffeins und Theobromins
Mikrochemie 15 S. 319-330 (1934)

55. Kofler, A. und Fischer, R.: Über die Polymorphie des Luminals
Arch.d.Pharm. u.Ber.Dtsch.Pharm.Ges.273 S. 483-487 (1935)

56. Kofler, A. und Birner, M.: Die stabile Modifikation der 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure mit dem Schmelzpunkt 218°
Arch.d.Pharm. u.Ber.Dtsch. Pharm. Ges. 280 S. 401-406 (1942)

57. Kofler, L. und Dernbach, W.: Mikroschmelzpunktbestimmungen bei Arzneimitteln
Arch.d.Pharm. u.Ber.Dtsch. Pharm. Ges. 269 S. 104-114 (1931)

58 Kofler, L. und Hilbck, H.: Über einen neuen Mikroschmelzpunktapparat
Mikrochemie 9 S. 38-44 (1931)

59. Kofler, L. und Kofler, A.: Über zwei Modifikationen des p-oxybenzoesäure-methylesters
Mikrochemie 9 S. 45-51 (1931)

60. Kofler, L. und Dernbach, W.: Über Vakuumsublimation unter dem Mikroskop
Mikrochemie 9 S. 345-349 (1931)

61. Kofler, L. und Dernbach, W.: Über den Dimorphismus der 2-Phenylchinolin-4-Karbonsäure (Atophan)
Arch.d.Pharm.u.Ber.Dtsch. Pharm. Ges. 270 S. 153-155 (1932)

62. Kofler, L.: Über Mikroschmelzpunktbestimmung und Mikrosublimation
Arch.d.Pharm. u.Ber.Dtsch. Pharm.Ges. 270 S. 293-303 (1932)

63. Kofler, L. und Ratz, H.: Die Kristalle in den Mikrosublimaten von Cetaria islandica bestehen aus Fumarsäure
Arch.d.Pharm. u.Ber.Dtsch.Pharm.Ges.270 S. 338-340 (1932)

64. Kofler, L. und Kofler, A.: Über die Kristallform des wasserfreien Cholesterins
Ztschr.f.physiolog. Chemie 204 S. 211-213 (1932)

65. Kofler, L. und Kofler, A.: Über die Schmelzpunkte und Kristallformen des Morphins
Arch.d.Pharm. u.Ber.Dtsch.Pharm. Ges. 271 S. 387-392 (1933)

66. Kofler, L. und Kofler, A.: Über die Kristallformen und Schmelzpunkte von Opium-Alkaloiden
Arch.d.Pharm. u.Ber.Dtsch.Pharm.Ges. 272 S. 537 - 45 (1934)

67. Kofler, L. und Kofler, A.: Mikroskopische Methoden in der Mikrochemie
Wien, Leipzig 1. Auflage (1936)

68. Kofler, L.: Die Bestimmung der Brechungsexponenten von Schmelzen
Mikrochemie 22 S. 241-246 (1937)

69. Kofler, L. und Lindpainter, E.: Mikroskopische Untersuchungen an polymorphen Substanzen I. Mitteilung
Mikrochemie 24 S. 43, 58 (1938)
II. Mitteilung siehe Lindpainter

70. Kofler, L. und Kofler, A.: Thermo-Mikromethoden zur Bestimmung organischer Stoffe und Stoffgemische
Weinheim (1954)

71. Kofler, W.: Trennung und Reinigung organischer Substanzen durch Sublimation über Adsorptionsmittel
Monatshefte f. Chemie 80 S. 697-701 (1949)

72. Krafft, F. und Weilandt, H.: Sublimationstemperaturen beim Vakuum des Kathodenlichtes
Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 29 S. 2240-2245 (1896)

73. Kürschner, K.: Über Sublimation unsublimierbarer Stoffe
Mikrochemie 3 S. 1-20 (1925)

74. Lindpainter, E.: Mikroskopische Untersuchungen an polymorphen Substanzen II. Mitteilung
Mikrochemie 27 S. 19-41 (1939)

75. Mayrhofer, A.: Mikrochemie der Arzneimittel und Gifte
1928 S. 17

76. Nestler, A.: Ein einfaches Verfahren des Nachweises von Thein und seine praktische Anwendung
Ztschr.f.Unters.d.Nahr.- u. Genußmittel 4 S. 289-295 (1901)

77. Nestler, A.: Über den direkten Nachweis des Cumarins und Theins durch Sublimation
Ber. d. Dtsch. Bot. Ges. 19 S. 350 (1901)

78. Nestler, A.: Nachweis von extrahiertem Tee durch Sublimation
Ztschr.f.Unters.d.Nahr.- u. Genußmittel 5 S. 245-247 (1902)

79. Nestler, A.: Praktische Anwendung der Sublimation
Ztschr.f.Unters.d.Nahr.- u.Genußmittel 6 S. 408-411 (1903)

80. Nicolaysen, C.: Ein einfacher Sublimationsapparat
Chem. Zts. 25 S. 1031 (1901)

81. Opfer-Schaum, R.: Zur Anwendung der Mikrosublimation in der toxikologischen Analyse
Die Pharmazie 2 S. 540-542 (1947)

82. Philippe, E.: Ein neuer Sublimationsapparat und einige damit gemachte Erfahrungen
Mitt. a.d.Geb.d.Lebensmittelunters. u.Hygiene 3 S. 41-53 (1912)

83. Pregl, F.: Die quantitative organische Mikroanalyse 2. Auflage Berlin (1923)

84. Pyrkosch, G.: Zur Methodik der Sublimation Pharm. Ztg.Nachr. 88 S. 178-179 (1952)

85. Riiber, C.N.: Ein neuer Sublimationsapparat Ber.d.Dtsch.chem.Ges. 33 S. 1655-1657 (1900)

86. Rosenthaler, L.: Über eine Vorrichtung zur Mikrosublimation Apoth. Ztg. 47 S. 1358 (1932)

87. Schmidt, Gg.: Kristalloptische Nachweismethoden in der forensischen Toxikologie Zeiss-Mitteilungen 1. Band 3. Heft (1957)

88. Schmidt, Georg: Die toxikologische Harnanalyse zum Nachweis von Barbitursäure- und Harnstoffabkömmlingen Habil.-Schrift. Erlangen (1957)

89. Schoeller, A.: Mikrosublimation unter vermindertem Druck Ztschr.f.angew. Chem. 35 S. 506-507 (1922)

90. Schunck, E. und Roemer, H.: Zit. nach Kempf in Houben Meth. der org.Chemie 3. Auflage 1. Band S. 663-707 (1925)

91. Schürhoff, P.N.: Ein einfacher Apparat zur Mikroschmelzpunktbestimmung und Mikrosublimation Arch.d.Pharm.u.Ber.Dtsch.Pharm.Ges.270 S. 363-365 (1932)

92. Soltys, A.: Ein neuer Sublimationsapparat mit Glasfrittenmasse Mikrochemie Emich-Festschrift S.275-279 (1930)

93. Sommaruga, E.von: Über die Molekulargröße des Indigos Annalen der Chemie 195 S. 305 (1879)

94. Strebel, A.S.: Untersuchungen über die Vakuum-Mikrosublimation neuerer synthetischer Arzneistoffe und die Identifizierung der Sublimate Dissertation Zürich (1950)

95. Thoma, F.: Die Sublimation bei optimalen Bedingungen als Trennungsmethode in der Laboratoriumspraxis Diss.Naturw.Fakultät der Univers.Innsbruck(1945)

96. Tunmann, O.: Pflanzenmikrochemie Apoth. Ztg. 27 S. 494-497 (1912)

97. Volhard, J.: Darstellung der Brenzschleimsäure aus Furfurol. Annalen der Chemie 261 S. 38o (1891)

98. Waddington, H.J.: On mikrosublimation Pharmazeut. Journ. and Transact. II. Serie Bd. 9 S. 409 (1867-68)

99. Wagenaar, M.: Ein einfacher Apparat zur Mikrosublimation im luftverdünnten Raum Ztschr. f.analyt.Chemie 79 S. 44-46 (1929)

100. Wagenaar, M.: Beitrag zur Mikrochemie des Saccharins Mikrochemie 11 S. 132-135 (1932)

101. Wagenaar, M.: Der mikrochemische Nachweis von Vanillin und Piperonal
Mikrochemie 11 S. 135-138 (1932)

102. Wagenaar, M.: Der mikrochemische Nachweis von Novocain
Mikrochemie 12 S. 143 (1933)

103. Weilandt, H.: Über Destillation und Sublimation im Vakuum des Kathodenlichtes. Inaug. -Diss.Heidelb. (1897)

104. Werner, O.: Die mikrochemische Charakterisierung der α-Monoaminosäuren
Mikrochemie 1 S. 33-46 (1923)

Lebenslauf

Am 7. Januar 1932 wurde ich als Sohn des Lederhändlers Max Hammerschmidt und dessen Ehefrau Luise geb. Kämper in Judenbach/Thür. geboren. An meinem Geburtsort besuchte ich vier Jahre die Volksschule. 1942 kam ich in die damals neu eingerichtete Hauptschule, um nach einem Jahr in die zweite Klasse der Oberschule in Sonneberg/Thür. überzuwechseln, die ich 1950 mit dem Abitur abschloß.

Im darauffolgenden Jahr arbeitete ich im Kreiskrankenhaus Sonneberg als Praktikant. Da ich an den Universitäten der DDR keine Zulassung zum Studium erhielt, bewarb ich mich in Erlangen, wo ich im Wintersemester 1951/52 mit dem Studium der Medizin begann. Den vorklinischen Teil der Ausbildung beschloß ich hier im Frühjahr 1954 mit dem Physikum. Auch die klinischen Semester absolvierte ich in Erlangen, wo ich im Juni 1957 das Staatsexamen bestand. Seit September 1957 bin ich an der hiesigen Chirurgischen Universitätsklinik als Medizinalassistent tätig.